

25.02.2005

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 2月27日  
Date of Application:

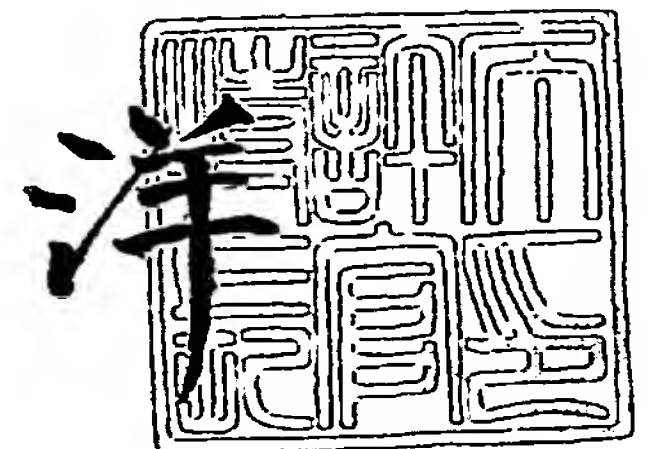
出願番号 特願2004-054451  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2004-054451]

出願人 エーザイ株式会社  
Applicant(s):

2005年 3月31日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2005-302851

【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP04EE0201  
【提出日】 平成16年 2月27日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
A61K 31/44  
C07D213/00  
C07D239/00

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波  
研究所内  
【氏名】 松嶋 知広

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波  
研究所内  
【氏名】 高橋 恵子

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波  
研究所内  
【氏名】 船坂 勢津雄

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波  
研究所内  
【氏名】 尾葉石 浩

【特許出願人】  
【識別番号】 000000217  
【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号  
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 004983  
【納付金額】 21,000円

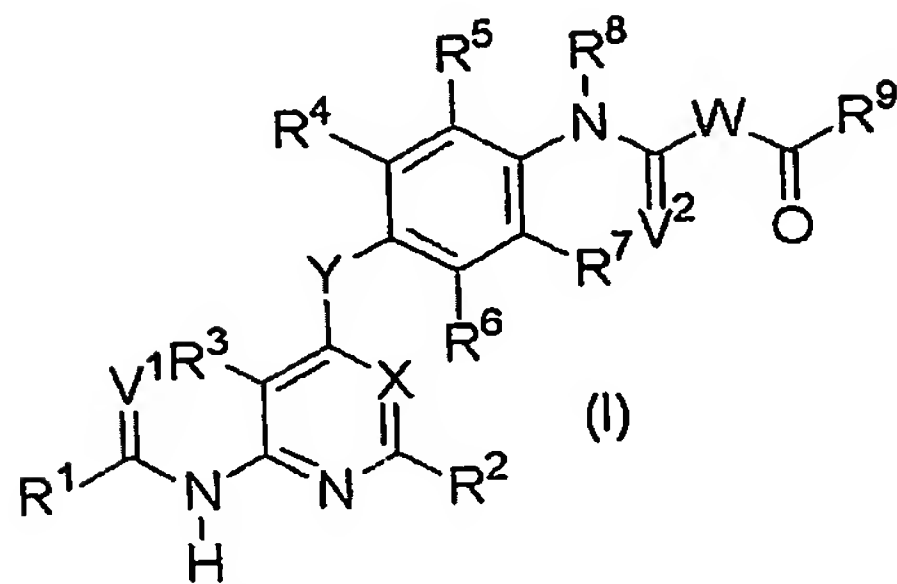
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式

## 【化 1】



(式中、 $R^1$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリール基、 $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式基または式  $-NR^{11a}R^{11b}$

(式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 6$  アルケニル基、 $C_3 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリール基または  $4 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

## [置換基群 b]

$C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリール基、 $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_3 - 6$  アルケニルオキシ基、 $C_3 - 6$  アルキニルオキシ基、 $C_3 - 10$  シクロアルコキシ基、 $C_6 - 10$  アリールオキシ基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリールオキシ基、 $4 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルチオ基、 $C_3 - 6$  アルケニルチオ基、 $C_3 - 6$  アルキニルチオ基、 $C_3 - 10$  シクロアルキルチオ基、 $C_6 - 10$  アリールチオ基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリールチオ基、 $4 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環チオ基および式  $-T^1 - T^2 - T^3$

(式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_1 - 6$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-C(=O)-O-$  で表される基、式  $-O-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-O-$  で表される基、式  $-O-SO_2-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-C(=O)-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-NR^{T1}-$  で表される基または式  $-NR^{T1}-SO_2-$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 6$  アルケニル基、 $C_3 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリール基または  $4 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$  は、水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表される基。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

## [置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリール基、 $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基および  $C_1 - 6$  アルキルチオ基。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、ジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、水素原子、水酸基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基またはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^8$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。

$R^9$  は、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_6-10$  アリール基、 $C_3-10$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、 $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基、3~10員非芳香族ヘテロ環  $C_1-6$  アルキル基または式- $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

$V^1$  および  $V^2$  は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

Wは、単結合、式- $C(R^{W1})(R^{W2})-$  (式中、 $R^{W1}$  および  $R^{W2}$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基または  $C_1-6$  アルコキシ基を意味する。) で表される基または式- $N(R^{W3})-$  (式中、 $R^{W3}$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

Xは、式- $C(R^{10})=$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式- $N(R^Y)-$  (式中、 $R^Y$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 【請求項 2】

$R^1$  が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基である請求項 1 に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 【請求項 3】

$R^1$  が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有していてもよい  $C_1-6$  アルキル基である請求項 1 に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 d]

アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基およびジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基。

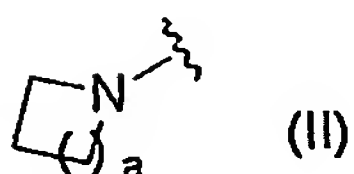
#### 【請求項 4】

$R^1$  が、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい 3~10員非芳香族ヘテロ環式基である請求項 1 に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 【請求項 5】

$R^1$  が、式

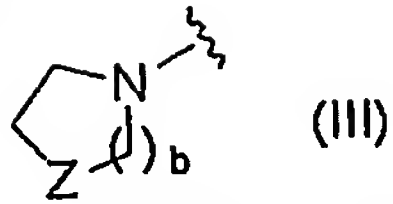
【化 2】



(式中、a は、1 ないし 4 の整数を意味する。) で表される基または



## 【化 3】



(式中、 $b$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^Z-$  (式中、 $R^Z$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、上記式 (I I) および式 (I I I) で表される基は、上記請求項 1 に記載の置換基群  $a$  または置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。

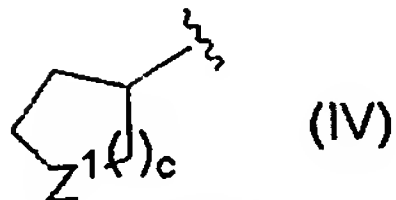
## 【請求項 6】

$R^1$  が、式  $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記請求項 1 に記載の  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  と同意義を意味する。) で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 7】

$R^1$  が、式  $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式

## 【化 4】



(式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^{Z1}-$  (式中、 $R^{Z1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は上記請求項 1 に記載の置換基群  $a$  または置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 8】

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 9】

$R^8$  が、水素原子である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 10】

$V^1$  が、酸素原子である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 11】

$X$  が、式  $-C(R^{10a})=$  (式中、 $R^{10a}$  は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 12】

$X$  が、窒素原子である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 13】

$Y$  が、酸素原子である請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 14】

$W$  が、式  $-N(R^{W3})-$  (式中、 $R^{W3}$  は、上記請求項 1 に記載の  $R^{W3}$  と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である請求項 1 ~ 13 のいずれ

か 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 15】

W が、式  $\text{—NH—}$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 16】

W が、式  $\text{—N(R}^W{}^3\text{)—}$  (式中、 $R^W{}^3$  は、上記請求項 1 に記載の  $R^W{}^3$  と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 17】

W が、式  $\text{—NH—}$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 18】

$R^9$  が、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_3-10$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、 $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基、5～10 員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基または 3～10 員非芳香族ヘテロ環  $C_1-6$  アルキル基である請求項 1～17 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$  は、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

【請求項 19】

$R^9$  が、 $C_3-10$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基または  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基である請求項 1～17 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$  は、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

【請求項 20】

W が、式  $\text{—C(R}^W{}^1\text{)(R}^W{}^2\text{)—}$  (式中、 $R^W{}^1$  および  $R^W{}^2$  は、上記請求項 1 に記載の  $R^W{}^1$  および  $R^W{}^2$  と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 21】

W が、式  $\text{—CH}_2\text{—}$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 22】

$R^9$  が、モノー  $C_1-6$  アルキルアミノ基、モノー  $C_3-10$  シクロアルキルアミノ基、モノー  $C_6-10$  アリールアミノ基、モノー 5～10 員ヘテロアリールアミノ基またはモノー 4～10 員非芳香族ヘテロ環アミノ基である請求項 1～13、20 および 21 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$  は、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

【請求項 23】

$R^9$  が、モノー  $C_3-10$  シクロアルキルアミノ基またはモノー  $C_6-10$  アリールアミノ基である請求項 1～13、20 および 21 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$  は、上記請求項 1 に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

【請求項 24】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

**【請求項 2 6】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤

。

**【請求項 2 7】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

**【請求項 2 8】**

腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である請求項 2 7 記載の抗腫瘍剤。

**【請求項 2 9】**

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規ピリジン誘導体およびピリミジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、肝細胞増殖因子受容体阻害作用、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用、癌転移抑制作用などを有する新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物に関する。

【背景技術】

【0002】

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌など種々の腫瘍において、肝細胞増殖因子受容体 (Hepatocyte growth factor receptor; 以下、「HGF R」と略す) の過剰発現が報告されている (非特許文献1)。これら腫瘍細胞に発現したHGF Rは、恒常的に、または肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor; 以下、「HGF」と略す) に刺激されて、細胞内領域のチロシンキナーゼ自己リン酸化を起こすため、癌悪性化 (異常増殖、浸潤または転移能亢進) に関与しているものと考えられている。

また、HGF Rは、血管内皮細胞にも発現しており、HGFがHGF Rを刺激し、血管内皮細胞の増殖および遊走を促進するため、腫瘍血管新生に関与することが報告されている (非特許文献2)。

さらに、HGF拮抗ペプチドであるNK4が、HGF-HGF Rシグナルを遮断することにより、癌細胞の浸潤を抑制し、腫瘍血管新生を阻害することが報告されている (非特許文献3、4)。

したがって、HGF R阻害作用を有する化合物は、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用であることが期待される。

HGF R阻害作用を有する低分子化合物を開示した文献として、特許文献1、2および3がある。しかしながら、特許文献1に記載されている化合物はインドリノン誘導体、特許文献2に記載されている化合物はキノリンおよびキナゾリン誘導体、特許文献3に記載されている化合物はイミダゾール誘導体であり、これらの特許文献に記載の化合物は、本発明に係るピリジンおよびピリミジン誘導体とは明らかに構造が異なる。

一方、本発明に係る化合物に構造が類似するピリジンおよびピリミジン誘導体が、特許文献4に開示されている。しかしながら、特許文献4には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献4に開示された化合物のHGF R阻害作用についても開示されていない。

【特許文献1】国際公開第02/096361号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/000660号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/087026号パンフレット

【特許文献4】国際公開第02/32872号パンフレット

【非特許文献1】Oncology Reports, 5, 1013-1024 (1998)

【非特許文献2】Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)

【非特許文献3】British Journal of Cancer, 84, 864-873 (2001)

【非特許文献4】Cancer Sci., 94, 321-327 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、生体内におけるHGF Rを介した細胞の異常増殖、形態変化および運動能亢進を抑制することにより抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物を探索し見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される新

出証特2005-3028511



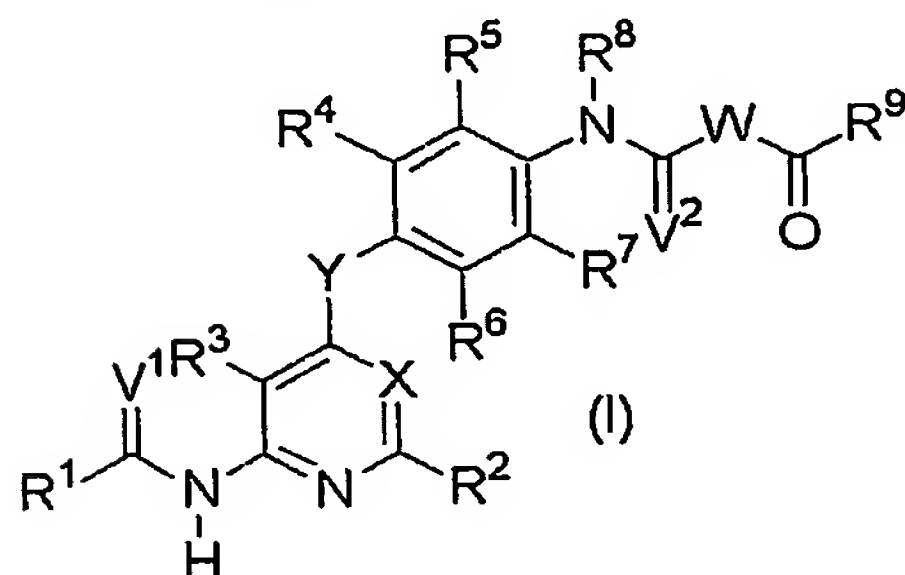
規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた HGF R 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

[1] 一般式

【0005】

【化1】



【0006】

(式中、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基または式  $-NR^{11a}R^{11b}$

(式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、下記置換基群 a または下記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 a]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシ基。

[置換基群 b]

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{3-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-10}$  シクロアルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロアリールオキシ基、4～10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{3-6}$  アルケニルチオ基、 $C_{3-6}$  アルキニルチオ基、 $C_{3-10}$  シクロアルキルチオ基、 $C_{6-10}$  アリールチオ基、5～10員ヘテロアリールチオ基、4～10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式  $-T^1-T^2-T^3$

(式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-C(=O)-O-$  で表される基、式  $-O-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-O-$  で表される基、式  $-O-SO_2-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-C(=O)-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-NR^{T1}-$  で表される基または式  $-NR^{T1}-SO_2-$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-6}$  アルケニル基、 $C_{3-6}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基。

ただし、置換基群 b に記載の各基は、下記置換基群 c から選ばれる置換基を有していてもよい。

[置換基群 c]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、 $C_{1-6}$  アルキ



ル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_6-10$  アリール基、 $5-10$  員ヘテロアリール基、 $3-10$  員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_1-6$  アルコキシ基および  $C_1-6$  アルキルチオ基。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^1$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有しているてもよい。

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、ジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、水素原子、水酸基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基またはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^8$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。

$R^9$  は、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_6-10$  アリール基、 $C_3-10$  シクロアルキル  $C_1-6$  アルキル基、 $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、 $5-10$  員ヘテロアリール基、 $3-10$  員非芳香族ヘテロ環式基、 $5-10$  員ヘテロアリール  $C_1-6$  アルキル基、 $3-10$  員非芳香族ヘテロ環  $C_1-6$  アルキル基または式- $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有しているてもよい。

$V^1$  および  $V^2$  は、同一または異なって、酸素原子または硫黄原子を意味する。

W は、単結合、式- $C(R^W1)(R^W2)-$  (式中、 $R^W1$  および  $R^W2$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基または  $C_1-6$  アルコキシ基を意味する。) で表される基または式- $N(R^W3)-$  (式中、 $R^W3$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。)

X は、式- $C(R^{10})=$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

Y は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式- $N(R^Y)-$  (式中、 $R^Y$  は、水素原子または  $C_1-6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2]  $R^1$  が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有しているてもよい  $C_1-6$  アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[3]  $R^1$  が、下記置換基群 d から選ばれる置換基を有しているてもよい  $C_1-6$  アルキル基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 d]

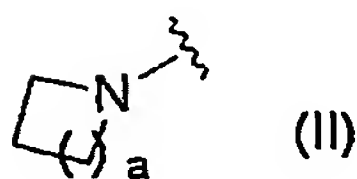
アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基およびジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基。

[4]  $R^1$  が、上記[1]に記載の置換基群 a または置換基群 b から選ばれる置換基を有しているてもよい  $3-10$  員非芳香族ヘテロ環式基である[1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[5]  $R^1$  が、式

【0007】

【化2】

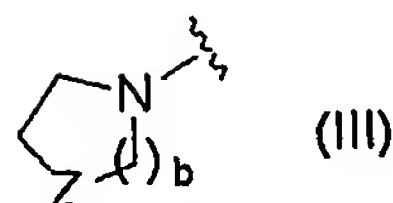


## 【0008】

(式中、 $a$  は、1 ないし 4 の整数を意味する。) で表される基または

## 【0009】

## 【化3】



## 【0010】

(式中、 $b$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^Z-$  (式中、 $R^Z$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基である [1] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

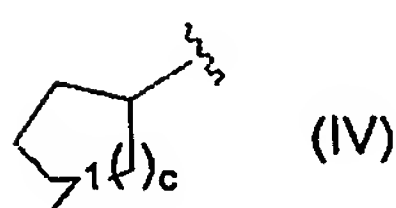
ただし、上記式 (I I) および式 (I I I) で表される基は、上記 [1] に記載の置換基群  $a$  または置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。

[6]  $R^1$  が、式  $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、上記 [1] に記載の  $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  と同意義を意味する。) で表される基である [1] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[7]  $R^1$  が、式  $-NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基または式

## 【0011】

## 【化4】



## 【0012】

(式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^{Z1}-$  (式中、 $R^{Z1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は上記 [1] に記載の置換基群  $a$  または置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基である [1] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[8]  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である [1] ~ [7] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[9]  $R^8$  が、水素原子である [1] ~ [8] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[10]  $V^1$  が、酸素原子である [1] ~ [9] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[11]  $X$  が、式  $-C(R^{10a})-$  (式中、 $R^{10a}$  は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基である [1] ~ [10] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[12]  $X$  が、窒素原子である [1] ~ [10] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[13]  $Y$  が、酸素原子である [1] ~ [12] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[14]  $W$  が、式  $-N(R^W3)-$  (式中、 $R^W3$  は、上記 [1] に記載の  $R^W3$  と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である [1] ~ [13] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[15]  $W$  が、式  $-NH-$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である [1] ~ [13] のいずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[16]  $W$  が、式  $-N(R^W3)-$  (式中、 $R^W3$  は、上記 [1] に記載の  $R^W3$  と同意義

を意味する。)で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]~[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[17] Wが、式-NH-で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]~[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[18]  $R^9$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または3~10員非芳香族ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基である[1]~[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[19]  $R^9$ が、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である[1]~[17]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[20] Wが、式-C( $R^{W1}$ )( $R^{W2}$ )- (式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、上記[1]に記載の $R^{W1}$ および $R^{W2}$ と同意義を意味する。)で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]~[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[21] Wが、式-CH<sub>2</sub>-で表される基であり、かつ $V^2$ が、酸素原子である[1]~[13]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[22]  $R^9$ が、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、モノ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基、モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基またはモノ-4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基である[1]~[13]、[20]および[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[23]  $R^9$ が、モノ- $C_{3-10}$ シクロアルキルアミノ基またはモノ- $C_{6-10}$ アリールアミノ基である[1]~[13]、[20]および[21]のいずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

ただし、 $R^9$ は、上記[1]に記載の置換基群aまたは置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

[24] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

[25] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する肝細胞増殖因子受容体阻害剤。

[26] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する血管新生阻害剤。

[27] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗腫瘍剤。

[28] 腫瘍が、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍または卵巣癌である[27]記載の抗腫瘍剤および

[29] [1]記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する癌転移抑制剤を提供する。

#### 【0013】

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義等を示して、本発明を詳細に説明する。

#### 【0014】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物



には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

#### 【0015】

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物（いわゆる代謝物）、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物（いわゆるプロドラッグ）も本発明の特許請求の範囲に包含される。

#### 【0016】

「塩」とは、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられる。

#### 【0017】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

#### 【0018】

「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」とは、炭素数1ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基（n-プロピル基）、2-プロピル基（i-プロピル基）、2-メチル-1-プロピル基（i-ブチル基）、2-メチル-2-プロピル基（t-ブチル基）、1-ブチル基（n-ブチル基）、2-ブチル基（s-ブチル基）、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2, 3-ジメチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-1-ブチル基、2, 2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3, 3-ジメチル-2-ブチル基、2, 3-ジメチル-2-ブチル基などがあげられる。

#### 【0019】

「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

#### 【0020】

「C<sub>3</sub>-6 アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、2-プロペニル基（アリル基）

)、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

【0021】

「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

【0022】

「C<sub>3</sub>-6 アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数3ないし6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

【0023】

「C<sub>1</sub>-6 アルキレン基」とは、上記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1,2-エチレン基、1,1-エチレン基、1,3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

【0024】

「C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル基」とは、炭素数が3ないし10個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスクロ[2.1.0]ペンチル基、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル基、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル基、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビスクロ[3.3.0]オクチル基、ビスクロ[3.2.1]オクチル基、ビスクロ[2.2.2]オクチル基、ビスクロ[4.3.0]ノニル基、ビスクロ[3.3.1]ノニル基、ビスクロ[4.4.0]デシル基（デカリル基）、ビスクロ[3.3.2]デシル基などがあげられる。

【0025】

「C<sub>6</sub>-10 アリール基」とは、炭素数が6ないし10個の芳香族の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基などがあげられる。

【0026】

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

【0027】

「5~10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10個であり、環を構成する原子中に1ないし5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5~10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

【0028】

「3~10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、



- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、

(5) 単環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基をあげることができる。

#### 【0029】

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が4ないし10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1ないし2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1ないし2個含んでいてもよく、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1ないし3個含んでいてもよい、

(5) 単環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「4～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基をあげることができる。

#### 【0030】

「C<sub>3-10</sub> シクロアルキル C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、シクロノニルメチル基、シクロデシルメチル基、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルメチル基（ノルボルニルメチル基）、ビスクロ[4. 4. 0]デシルメチル基（デカリルメチル基）などがあげられる。

#### 【0031】

「C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基などがあげられる。

#### 【0032】

「5～10員ヘテロアリール C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意

味し、具体例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、フラザニルメチル基、チアジアゾリルメチル基、オキサジアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジニルメチル基、ピリダジニルメチル基、ピリミジニルメチル基、トリアジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、フラザニルエチル基、チアジアゾリルエチル基、オキサジアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピラジニルエチル基、ピリダジニルエチル基、ピリミジニルエチル基、トリアジニルエチル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリールC<sub>1</sub>-6アルキル基」の好適な例としては、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソチアゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、イミダゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジニルエチル基をあげることができる。

#### 【0033】

「3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、上記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」中の任意の水素原子を、上記定義「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アジリジニルメチル基、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、アゾカニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、ジアゾカニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基、オキシラニルメチル基、オキセタニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、テトラヒドロピラニルメチル基、ジオキサニルメチル基、テトラヒドロチエニルメチル基、テトラヒドロチオピラニルメチル基、オキサゾリジニルメチル基、チアゾリジニルメチル基、アジリジニルエチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、アゾカニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、ジアゾカニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルエチル基、オキシラニルエチル基、オキセタニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基、テトラヒドロピラニルエチル基、ジオキサニルエチル基、テトラヒドロチエニルエチル基、テトラヒドロチオピラニルエチル基、オキサゾリジニルエチル基、チアゾリジニルエチル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基」の好適な例としては、アゼチジニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、アゼパニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ジアゼパニルメチル基、モルホリニルメチル基、チオモルホリニルメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、アゼチジニルエチル基、ピロリジニルエチル基、ピペリジニルエチル基、アゼパニルエチル基、ピペラジニルエチル基、ジアゼパニルエチル基、モルホリニルエチル基、チオモルホリニルエチル基、テトラヒドロフリルエチル基をあげることができる。

#### 【0034】

「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基 (n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基 (i-プロポキシ基)、2-メチルー1-プロポキシ基 (i-プトキシ基)、2-メチルー2-プロポキシ基 (t-プトキシ基)、1-プトキシ基 (n-プトキシ基)、2-プトキシ基 (s-プトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチルー1-プトキシ基、3-メチルー1-プトキシ基、2-メチルー2-プトキシ基、3-メチルー2-プト

キシ基、2, 2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブトキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブトキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

#### 【0035】

「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基 (n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基 (i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基 (i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基 (n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基 (s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

#### 【0036】

「C<sub>3</sub>-6 アルケニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-6 アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、2-プロペニルオキシ基 (アリルオキシ基)、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基などがあげられる。

#### 【0037】

「C<sub>3</sub>-6 アルケニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-6 アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、具体例としては、2-プロペニルチオ基 (アリルチオ基)、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、ペンテニルチオ基、ヘキセニルチオ基などがあげられる。

#### 【0038】

「C<sub>3</sub>-6 アルキニルオキシ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-6 アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基などがあげられる。

#### 【0039】

「C<sub>3</sub>-6 アルキニルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-6 アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、2-プロピニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基などがあげられる。

#### 【0040】

「C<sub>3</sub>-10 シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などがあげられる。

#### 【0041】



「C<sub>3</sub>-10 シクロアルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基などがあげられる。

【0042】

「C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基」とは、上記定義「C<sub>6</sub>-10 アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基、2-ナフトキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基などがあげられる。

【0043】

「C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基」とは、上記定義「C<sub>6</sub>-10 アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基などがあげられる。

【0044】

「5~10員ヘテロアリールオキシ基」とは、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソオキサゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、フラザニルオキシ基、チアジアゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、トリアジニルオキシ基などがあげられる。

【0045】

「5~10員ヘテロアリールチオ基」とは、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、フリルチオ基、チエニルチオ基、ピロリルチオ基、イミダゾリルチオ基、トリアゾリルチオ基、チアゾリルチオ基、ピラゾリルチオ基、オキサゾリルチオ基、イソオキサゾリルチオ基、イソチアゾリルチオ基、フラザニルチオ基、チアジアゾリルチオ基、オキサジアゾリルチオ基、ピリジルチオ基、ピラジニルチオ基、ピリダジニルチオ基、ピリミジニルチオ基、トリアジニルチオ基などがあげられる。

【0046】

「4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基」とは、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、アゼパニルオキシ基、アゾカニルオキシ基、ピペラジニルオキシ基、ジアゼパニルオキシ基、ジアゾカニルオキシ基、モルホリニルオキシ基、チオモルホリニルオキシ基、1,1-ジオキソチオモルホリニルオキシ基、オキセタニルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、テトラヒドロチエニルオキシ基、テトラヒドロチオピラニルオキシ基などがあげられる。

【0047】

「4~10員非芳香族ヘテロ環チオ基」とは、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ環式基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、アゼチジニルチオ基、ピロリジニルチオ基、ピペリジニルチオ基、アゼパニルチオ基、アゾカニルチオ基、ピペラジニルチオ基、ジアゼパニルチオ基、ジアゾカニルチオ基、オキセタニルチオ基、テトラヒドロフリルチオ基、テトラヒドロピラニルチオ基、テトラヒドロチエニルチオ基、テトラヒドロチオピラニルチオ基などがあげられる。

【0048】

「モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基（n-プロピルアミノ基）、2-プロピルアミノ基（

i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

**【0049】**

「モノ-C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基などがあげられる。

**【0050】**

「モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基などがあげられる。

**【0051】**

「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「5~10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、フラザニルアミノ基、チアジアゾリルアミノ基、オキサジアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピラジニルアミノ基、ピリダジニルアミノ基、ピリミジニルアミノ基、トリアジニルアミノ基などがあげられる。

「モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基」の好適な例としては、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、イソオキサゾリルアミノ基、イソチアゾリルアミノ基、ピリジルアミノ基、ピリミジニルアミノ基をあげることができる。

**【0052】**

「モノ-4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「4~10員非芳香族ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体例としては、アゼチジニルアミノ基、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、アゾカニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、ジアゾカニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルアミノ基、オキセタニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基、テトラヒドロピラニルアミノ基、テトラヒドロチエニルアミノ基、テトラヒドロチオピラニルアミノ基などがあげられる。

「モノ-4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基」の好適な例としては、ピロリジニルアミノ基、ピペリジニルアミノ基、アゼパニルアミノ基、ピペラジニルアミノ基、ジアゼパニルアミノ基、モルホリニルアミノ基、チオモルホリニルアミノ基、テトラヒドロフリルアミノ基をあげることができる。

**【0053】**



「ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ- $n$ -プロピルアミノ基、N, N-ジ- $i$ -プロピルアミノ基、N, N-ジ- $n$ -ブチルアミノ基、N, N-ジ- $i$ -ブチルアミノ基、N, N-ジ- $s$ -ブチルアミノ基、N, N-ジ- $t$ -ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N- $n$ -プロピル-N-メチルアミノ基、N- $i$ -プロピル-N-メチルアミノ基、N- $n$ -ブチル-N-メチルアミノ基、N- $i$ -ブチル-N-メチルアミノ基、N- $s$ -ブチル-N-メチルアミノ基、N- $t$ -ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

## 【0054】

以下に、上記一般式(I)で示される、本発明に係る化合物における各置換基について説明する。

## 【0055】

[ $R^1$ の意義]

$R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基または式- $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、同一または異なって、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルケニル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)

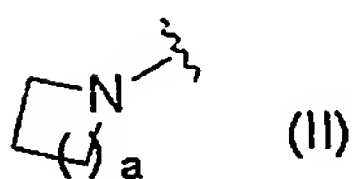
ただし、 $R^1$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。

$R^1$ の好適な例としては、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、式- $NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記の $R^{11a}$ および $R^{11b}$ と同意義を意味する。)で表される基があげられる (ただし、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)

$R^1$ のより好適な例としては、下記置換基群dから選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、式

## 【0056】

## 【化5】

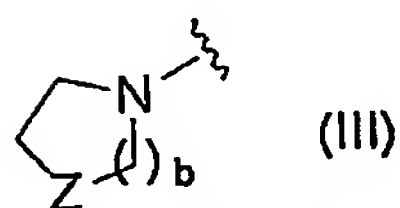


## 【0057】

(式中、aは、1ないし4の整数を意味する。)で表される基、式

## 【0058】

## 【化6】



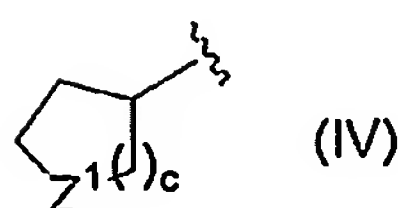
## 【0059】

(式中、bは、1ないし3の整数を意味する。Zは、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式- $NR^2$ - (式中、 $R^2$ は、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基 (ただし、上記式(II)および式(III)で表される基は、下記置換基群aまたは下記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。)または式- $NR^{11c}R^{11d}$  (式中、 $R^{11c}$ は、水素原子

または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。 $R^{11d}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基または式

【0060】

【化7】



【0061】

(式中、 $c$  は、1 ないし 3 の整数を意味する。 $Z^1$  は、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基または式  $-NR^{21}-$  (式中、 $R^{21}$  は、水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基を意味する。ただし、 $R^{11d}$  は、下記置換基群  $a$  または下記置換基群  $b$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

$R^1$  のさらに好適な例としては、 $C_1 - 6$  アルキル基、アゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、アゼパン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、ジアゼパン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル基または式  $-NR^{11e}R^{11f}$  (式中、 $R^{11e}$  は、水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。 $R^{11f}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基またはモルホリニル基を意味する。ただし、 $R^{11f}$  は、下記置換基群  $e$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基 (ただし、上記各基は、下記置換基群  $e$  から選ばれる置換基を有していてもよい。) があげられる。

【0062】

[置換基群  $a$  の意義]

置換基群  $a$  は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基およびオキシソ基からなる群を意味する。

【0063】

[置換基群  $b$  の意義]

置換基群  $b$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、5~10員ヘテロアリール基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_3 - 6$  アルケニルオキシ基、 $C_3 - 6$  アルキニルオキシ基、 $C_3 - 10$  シクロアルコキシ基、 $C_6 - 10$  アリールオキシ基、5~10員ヘテロアリールオキシ基、4~10員非芳香族ヘテロ環オキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルチオ基、 $C_3 - 6$  アルケニルチオ基、 $C_3 - 6$  アルキニルチオ基、 $C_3 - 10$  シクロアルキルチオ基、 $C_6 - 10$  アリールチオ基、5~10員ヘテロアリールチオ基、4~10員非芳香族ヘテロ環チオ基および式  $-T^1 - T^2 - T^3$  (式中、 $T^1$  は、単結合または  $C_1 - 6$  アルキレン基を意味する。

$T^2$  は、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $-C(=O)-O-$  で表される基、式  $-O-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-O-$  で表される基、式  $-O-SO_2-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-C(=O)-NR^{T1}-$  で表される基、式  $-NR^{T1}-C(=O)-$  で表される基、式  $-SO_2-NR^{T1}-$  で表される基または式  $-NR^{T1}-SO_2-$  で表される基を意味する。

$T^3$  は、水素原子、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 6$  アルケニル基、 $C_3 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、5~10員ヘテロアリール基または4~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{T1}$  は、水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群  $b$  に記載の各基は、下記置換基群  $c$  から選ばれる置換基を有していてもよい。

【0064】

[置換基群  $c$  の意義]

置換基群 c は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_6-10$  アリール基、5~10 員ヘテロアリール基、3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_1-6$  アルコキシ基および  $C_1-6$  アルキルチオ基からなる群を意味する。

**【0065】**

[置換基群 d の意義]

置換基群 d は、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基およびジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基からなる群を意味する。

**【0066】**

[置換基群 e の意義]

置換基群 e は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、オキソ基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、 $C_6-10$  アリール基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、ジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基および式- $T^4-T^5$  (式中、 $T^4$  は、カルボニル基、スルホニル基、 $-C(=O)-O-$  で表される基、 $-SO_2-O-$  で表される基、 $-C(=O)-NH-$  で表される基または  $-SO_2-NH-$  で表される基を意味する。

$T^5$  は、水素原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_3-10$  シクロアルキル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基を意味する。) で表される基からなる群を意味する。

ただし、置換基群 e に記載の各基は、水酸基または  $C_1-6$  アルキル基を有していてもよい。

**【0067】**

[ $R^2$  および  $R^3$  の意義]

$R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。

**【0068】**

[ $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  の意義]

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_2-6$  アルケニル基、 $C_2-6$  アルキニル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、ジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基、式- $CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、水素原子、水酸基、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_1-6$  アルキルアミノ基またはジ- $C_1-6$  アルキルアミノ基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  の好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル基、 $C_1-6$  アルコキシ基またはトリフルオロメチル基があげられる。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  のより好適な例としては、水素原子、ハロゲン原子または  $C_1-6$  アルキル基があげられる。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  のさらに好適な例としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基があげられる。

**【0069】**

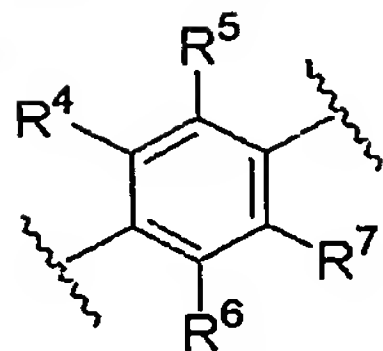
$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、1) 全て水素原子である場合、2) 全て水素原子以外の置換基である場合、3) 水素原子または水素原子以外の置換基である場合のいずれでもよいが、好適には  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  のうち、2 ないし 4 個が水素原子である。

**【0070】**

なお、式

**【0071】**

## 【化 8】

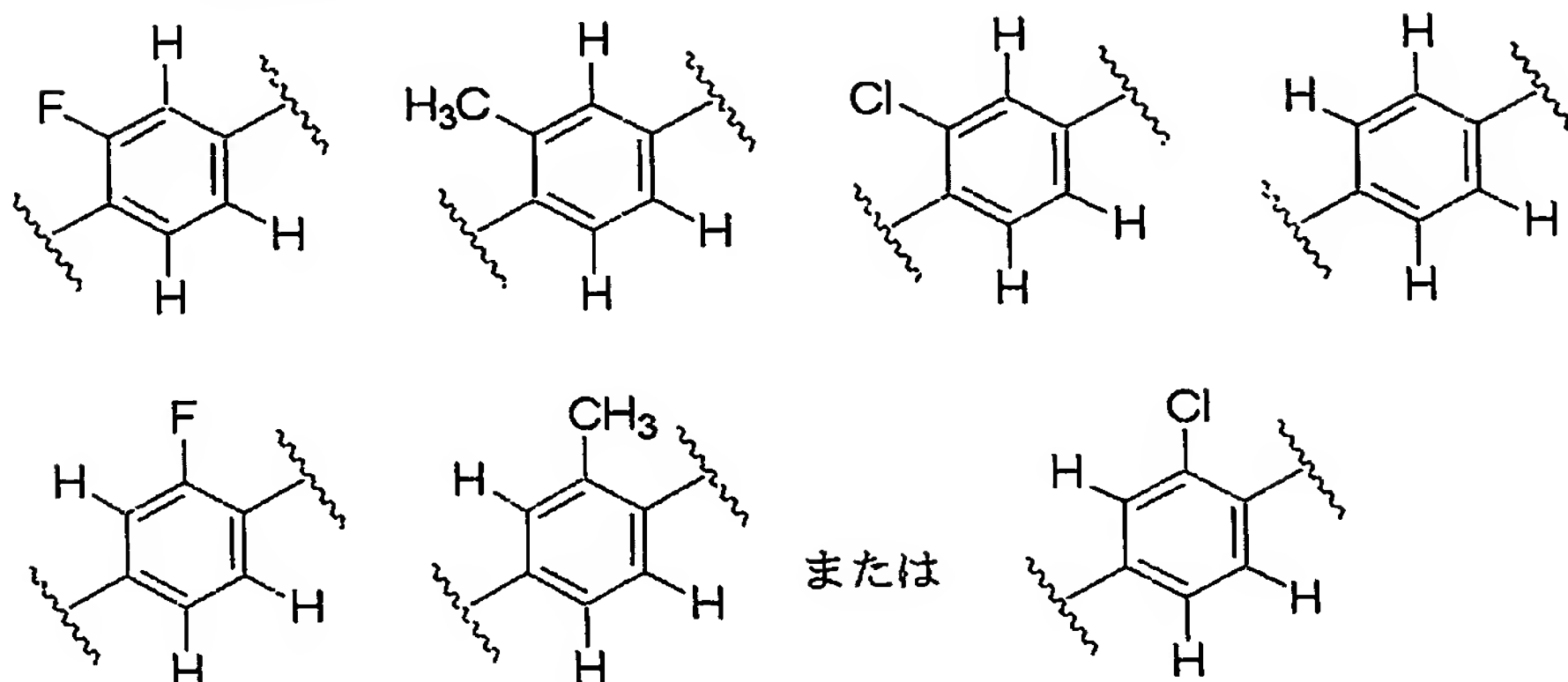


## 【0072】

で表される基の好適な例としては、式

## 【0073】

## 【化 9】



## 【0074】

で表される基があげられる。

## 【0075】

[R<sup>8</sup> の意義]

R<sup>8</sup> は、水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を意味する。

R<sup>8</sup> の好適な例としては、水素原子があげられる。

## 【0076】

[R<sup>9</sup> の意義]

R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル基、C<sub>6</sub> - 10 アリール基、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>6</sub> - 10 アリール C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、5 ~ 10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基または式 -NR<sup>1 1 a</sup>R<sup>1 1 b</sup> (式中、R<sup>1 1 a</sup> および R<sup>1 1 b</sup> は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。

ただし、R<sup>9</sup> は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。

## 【0077】

[V<sup>1</sup> の意義]

V<sup>1</sup> は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

V<sup>1</sup> の好適な例としては、酸素原子があげられる。

## 【0078】

[V<sup>2</sup> の意義]

V<sup>2</sup> は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

## 【0079】

## [W の意義]

W は、単結合、式 -C(R<sup>W 1</sup>)(R<sup>W 2</sup>) - (式中、R<sup>W 1</sup> および R<sup>W 2</sup> は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基または C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基を意味する。) で表される基または式 -N(R<sup>W 3</sup>) - (式中、R<sup>W 3</sup> は、水素原子ま



たは  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

Wの好適な例としては、式  $-CH_2-$  で表される基または式  $-NH-$  で表される基があげられる。

#### 【0080】

上記Wおよび  $V^2$  の組み合わせとして、好ましくは、

- 1) Wが、式  $-N(R^{W^3})-$  (式中、 $R^{W^3}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である組み合わせ、
- 2) Wが、式  $-N(R^{W^3})-$  (式中、 $R^{W^3}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である組み合わせ、
- 3) Wが、式  $-C(R^{W^1})(R^{W^2})-$  (式中、 $R^{W^1}$  および  $R^{W^2}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である組み合わせであり、

より好ましくは、

- 1) Wが、式  $-NH-$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、硫黄原子である組み合わせ、
- 2) Wが、式  $-NH-$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である組み合わせ、
- 3) Wが、式  $-CH_2-$  で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である組み合わせである。

#### 【0081】

Wが、式  $-N(R^{W^3})-$  (式中、 $R^{W^3}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基である場合、 $R^9$  の好適な例としては、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル基、 $C_3 - 10$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基、5~10員ヘテロアリール  $C_1 - 6$  アルキル基または3~10員非芳香族ヘテロ環  $C_1 - 6$  アルキル基があげられる(ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)

$R^9$  のより好適な例としては、 $C_3 - 10$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキル基または  $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基があげられる(ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)

#### 【0082】

Wが、式  $-C(R^{W^1})(R^{W^2})-$  (式中、 $R^{W^1}$  および  $R^{W^2}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基であり、かつ  $V^2$  が、酸素原子である場合、 $R^9$  の好適な例としては、モノ- $C_1 - 6$  アルキルアミノ基、モノ- $C_3 - 10$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_6 - 10$  アリールアミノ基、モノ-5~10員ヘテロアリールアミノ基またはモノ-4~10員非芳香族ヘテロ環アミノ基があげられる(ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)

$R^9$  のより好適な例としては、モノ- $C_3 - 10$  シクロアルキルアミノ基またはモノ- $C_6 - 10$  アリールアミノ基があげられる(ただし、 $R^9$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。)

#### 【0083】

[Xの意義]

Xは、式  $-C(R^{10})-$  (式中、 $R^{10}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、式  $-CO-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。) で表される基を意味する。) で表される基または窒素原子を意味する。

Xの好適な例としては、式  $-C(R^{10a})-$  (式中、 $R^{10a}$  は、水素原子、ハロゲン原子またはシアノ基を意味する。) で表される基または窒素原子があげられる。

Xのより好適な例としては、式  $-CH=$  で表される基または窒素原子があげられる。

#### 【0084】

[Yの意義]

Yは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式  $-N(R^Y)-$  (式中、 $R^Y$  は、水素原子または  $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味す



る。

Yの好適な例としては、酸素原子または式-NH-で表される基があげられる。

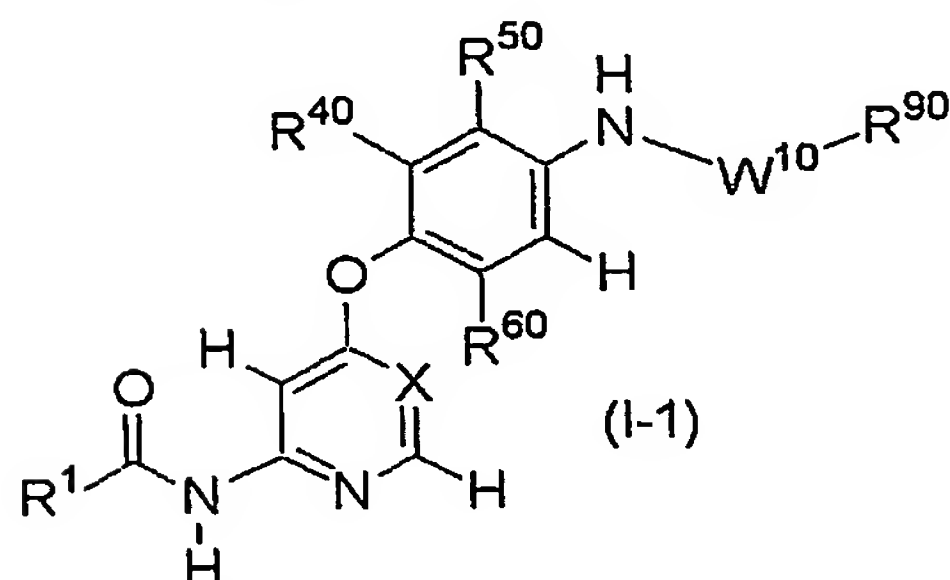
Yのより好適な例としては、酸素原子があげられる。

【0085】

一般式(I)で示される、本発明に係る化合物として、好ましくは下記式(I-1)で表される化合物をあげることができる。

【0086】

【化10】



【0087】

R<sup>1</sup> およびXは、上記一般式(I)におけるR<sup>1</sup> およびXの各意義と同一である。

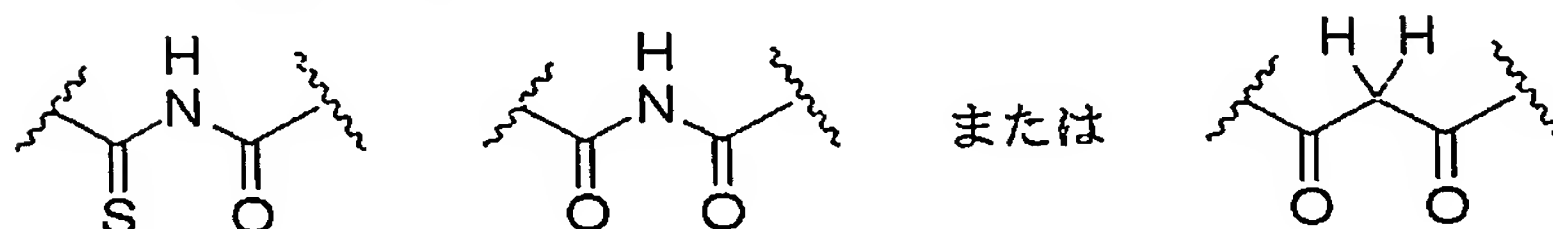
【0088】

[W<sup>10</sup>の意義]

W<sup>10</sup>は、式

【0089】

【化11】



【0090】

(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R<sup>90</sup>と結合する。)で表される基を意味する。

【0091】

[R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup> およびR<sup>60</sup>の意義]

R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup> およびR<sup>60</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。

R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup> およびR<sup>60</sup>の好適な例としては、R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup> およびR<sup>60</sup>が、同一または異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、

R<sup>40</sup>、R<sup>50</sup> およびR<sup>60</sup>のより好適な例としては、R<sup>40</sup> およびR<sup>50</sup>が水素原子、フッ素原子、塩素原子またはメチル基であり、R<sup>60</sup>が水素原子である。

【0092】

[R<sup>90</sup>の意義]

W<sup>10</sup>が、式

【0093】

【化12】



で表される基(式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R<sup>90</sup>と結合する。)である場合、R<sup>90</sup>は、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、5~10員ヘテロアリール基、C<sub>3</sub>-10シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基または5~10員ヘテロアリール

C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を意味する。ただし、R<sup>9 0</sup> は、下記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。

【置換基群 f】

ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基およびC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基。

R<sup>9 0</sup> の好適な例としては、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルC<sub>1</sub> - 6 アルキル基またはC<sub>6</sub> - 10 アリールC<sub>1</sub> - 6 アルキル基があげられる（ただし、R<sup>9 0</sup> は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

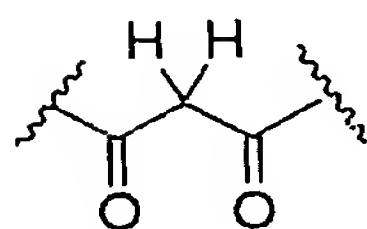
R<sup>9 0</sup> のより好適な例としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、ノルボルナン-2-イルメチル基、ベンジル基があげられる（ただし、R<sup>9 0</sup> は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

【0094】

W<sup>1 0</sup> が、式

【0095】

【化13】



【0096】

で表される基（式中、左端の結合手は、-NH-と結合し、右端の結合手は、R<sup>9 0</sup> と結合する。）である場合、R<sup>9 0</sup> は、モノ-C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub> - 10 アリールアミノ基、モノ-5 ~ 10 員ヘテロアリールアミノ基またはモノ-4 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環アミノ基を意味する。ただし、R<sup>9 0</sup> は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>9 0</sup> の好適な例としては、モノ-C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキルアミノ基またはモノ-C<sub>6</sub> - 10 アリールアミノ基があげられる（ただし、R<sup>9 0</sup> は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

R<sup>9 0</sup> のより好適な例としては、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、フェニルアミノ基があげられる（ただし、R<sup>9 0</sup> は、上記置換基群 f から選ばれる置換基を有していてもよい。）。

【0097】

一般式 (I) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup>、W、X および Y の各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

【0098】

一般式 (I-1) における好ましい化合物として、当該化合物における上記 R<sup>1</sup>、R<sup>4 0</sup>、R<sup>5 0</sup>、R<sup>6 0</sup>、R<sup>9 0</sup>、W<sup>1 0</sup> および X の各態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物をあげることができる。

【0099】

なお、「置換基群から選ばれる置換基を有していてもよい」とは、置換基群に記載された置換基から任意に選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいことを意味する。

【発明の効果】

【0100】

本発明に係る化合物は、HGF Rチロシンキナーゼ阻害作用を有し（薬理試験例 1 および 3）、HGF R活性化に基づくヒト癌細胞の増殖を阻害することにより（薬理試験例 2）、生体内において腫瘍増殖抑制作用を示す（薬理試験例 5）。また、本発明に係る化合物は、ヒト癌細胞の遊走を阻害する（薬理試験例 4）。さらに本発明に係る化合物は、HGF-HGF Rシグナルを介した血管内皮細胞の増殖および管腔形成を阻害する（薬理試験例 6）。

験例 6 および 7)。

膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、卵巣癌および血液癌などにおいて、HGF R の過剰発現と癌悪性化（異常増殖、浸潤および転移能亢進）の関与が報告されている（Cancer Research, 54, 5775-5778 (1994)、Biochemical and Biophysical Research Communication, 189, 227-232 (1992)、Oncogene, 7, 181-185 (1992)、Cancer, 82, 1513-1520 (1998)、J. Urology, 154, 293-298 (1995)、Oncology, 53, 392-397 (1996)、Oncogene, 14, 2343-2350 (1999)、Cancer Research, 57, 5391-5398 (1997)、Pathology Oncology Research, 5, 187-191 (1999)、Clinical Cancer Research, 9, 181-187 (2003)）。

また、血管内皮細胞上の HGF R 活性化により、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている（Advances in Cancer Research, 67, 257-279 (1995)）。

したがって、優れた HGF R 阻害作用を有する、本発明に係る化合物は、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

【0101】

[薬理試験例]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（肝細胞増殖因子受容体阻害活性、抗腫瘍活性、血管新生阻害活性および癌転移抑制活性）は、以下の方法に従い評価した。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号または用語の一覧を下記に示す。

<略号一覧>

HGF R (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)

DNA (Deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)

human placenta (ヒト胎盤)

PCR (Polymerase chain reaction)

VEGFR2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体 2)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体 1)

PDGFR $\beta$  (Platelet derived growth factor receptor  $\beta$ 、血小板由来増殖因子受容体  $\beta$ )

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)

FBS (Fetal bovine serum、ウシ胎児血清)

PBS (Phosphate buffered saline、リン酸緩衝生理食塩水)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、トリス (緩衝液))

PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride、フェニルメチルスルホニルフルオライド)

NP-40 (Nonidet P-40、ノニデット P-40)

EGTA (O, O-Bis (2-aminoethyleneglycol) -N, N, N', N' -Tetraacetic acid、グリコールエーテルジアミン四酢酸)

SDS (Sodium Dodecylsulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)

Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N' -[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス (緩衝液))

ATP (Adenosine 5' -Triphosphate、アデノシン 5' -三リン酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)  
HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)  
HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ ペルオキシダーゼ)  
ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay、酵素免疫抗体法)  
HGF (Hepatocyte growth factor、肝細胞増殖因子)  
HBSS (Hank' S Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩)  
MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide;Thiazolyl blue)  
EGM-2 (Endothelial Cell Growth Medium-2)

## 【0102】

薬理試験例1：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用1. 受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液の調製

HGFR (Genbank取得番号J02958)の細胞質ドメインは、リジン974から始まり、かつ終止コドンを含む1.3kbのDNAフラグメントであり、Parkら (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84 (18)、6379-6383、1987)により記載されている。このDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入)から、2種類のプライマー (配列番号1: 5'-CCGGCCGGATCCAAAAGAGAAAGCAAAATTAAA-3' および配列番号2: 5'-TTAATTCTGCAGCTATGATGTCTCCCAAGAAGGA-3'、インビトロジェン社より購入)によりPCR法 (TaKaRa Ex Taq<sup>TM</sup> Kit、TaKaRaより購入)を用いて単離した。このDNAフラグメントをバキュロウイルストランスプレースベクター (pFast Bac<sup>TM</sup>-HT (GIBCO BRL社より購入))にクローニングし、組み換え構築物を得た。これを昆虫細胞 (Spodoptera frugiperda 9 (Sf9))にトランスフェクトし、HGFR組み換えバキュロウイルス溶液を調製した (組み換えバキュロウイルスの調製は、標準テキスト (Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)に見出される)。他の受容体型チロシンキナーゼのクローニングおよび組換えバキュロウイルス溶液は、上記の方法においてHGFRの代わりに、リジン791から開始する細胞質フラグメント (VEGFR2、Genbank取得番号L04947)、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833) またはリジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR $\beta$ 、Genbank取得番号M21616)を用いて調製した。なお、EGFRはSigma社 (製品番号E-2645)より購入した。

## 【0103】

2. 受容体型チロシンキナーゼの発現および精製

2% FBSを含むSF-900II培地 (インビトロジェン社より購入)に懸濁したSf9細胞 ( $3 \times 10^8$  個)に、上述したHGFR組み換えバキュロウイルス溶液 (4ml)を加えて、27℃で48時間振蕩培養した。このHGFR組み換えバキュロウイルス感染細胞を4℃にて1000rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を80mlの氷冷したPBSに懸濁し、4℃にて1000rpmで5分間遠心して、上清を取り除いた。沈殿した感染細胞を40mlの氷冷したLysis Buffer (50mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、1mM PMSF、1% (v/v) NP-40)に懸濁した。この懸濁液を4℃にて12000rpmで30分間遠心して、上清を得た。



この上清を30mlのBuffer A (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、500mM KCl、20mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化したNi-NTAアガロースカラム (3ml、キアゲン社より購入) に加えた。このカラムを30mlのBuffer A、6mlのBuffer B (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、1M KCl、10% (v/v) グリセロール)、6mlのBuffer Aで順次洗浄した。次いで、これに、6mlのBuffer C (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、100mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) を加えて溶出液を得た。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories社より購入) に入れ、1リットルの透析バッファー (20mM Tris-HCl (pH7.5)、10% (v/v) グリセロール、1mM ジチオスレイトール、0.1mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、0.1mM EGTA) で4℃にて一晩中透析した後、使用するまで-80℃に保存した。透析後の溶出液の一部をSDS電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約60kDaに検出されるリコンビナント蛋白質 (His6-HGFR、N末にヒスチジン6個を融合させたHGFRの細胞質ドメイン) を、BSA (Sigma社より購入) を標準物質として蛋白を定量した。VEGFR2の細胞質ドメイン、FGFR1の細胞質ドメインまたはPDGFR $\beta$ の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、N末にヒスチジン6個を融合させたそれぞれのリコンビナント蛋白質 (His6-VEGFR2、His6-FGFR1またはHis6-PDGFR $\beta$ ) を得た。

## 【0104】

## 3. HGFRチロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

96ウェル丸底プレート (NUNC社より購入、製品番号163320) の各ウェルに、10 $\mu$ lのキナーゼ反応液 (200mM Hepes (pH7.4)、80mM  $\text{MgCl}_2$ 、16mM  $\text{MnCl}_2$ 、2mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ )、250ngのビオチン結合ポリ (Glu4:Tyr1) (biotin-poly (GT)、日本シェーリング社より購入) (蒸留水で15倍希釈したものを6 $\mu$ l)、30ngのHis6-HGFR (0.4% BSA溶液で60倍希釈したものを10 $\mu$ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSAで100倍希釈したものを4 $\mu$ l) を加えて、全量を30 $\mu$ lにした。そこに、蒸留水で希釈した4 $\mu$ M ATP (Sigma社より購入) を10 $\mu$ l加えて、30℃で10分間インキュベーションした後、10 $\mu$ lの500mM EDTA (pH8.0) (和光純薬工業より購入) を加えてキナーゼ反応溶液を得た。

チロシンリン酸化biotin-poly (GT) の検出は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence (HTRF) 法を用いた (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、20 $\mu$ lの上記キナーゼ反応溶液および30 $\mu$ lの希釈溶液 (50mM Hepes (pH7.4)、20mM  $\text{MgCl}_2$ 、4mM  $\text{MnCl}_2$ 、0.5mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、0.1% BSA、100mM EDTA) を96ウェル黒色ハーフプレート (COSTAR社より購入、製品番号3694) の各ウェルに加えた。各ウェルにユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、日本シェーリング社より購入) 7.5ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで250倍希釈したものを25 $\mu$ l) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、日本シェーリング社より購入) 250ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、0.1% BSAで62.5倍希釈したものを25 $\mu$ l) を加えて、直ちにディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカー社製) で、各ウェルの励起波長337nmで照射した時の665nmおよび620nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、日本シェーリング社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値を用いて算出した。すなわち、被験物質を加えずHis6-HGFRを加えたウェルのdelta F%値を100%、被験物質およびHis6-HGFRを加えてい

ないウェルの  $\Delta F\%$  値を 0% として、被験物質を加えた各ウェルの  $\Delta F\%$  値の比率 (%) を求めた。この比率 (%) により HGF R キナーゼ活性を 50% 阻害するのに必要な被験物質の濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出し、表 1 に示した。

【0105】

【表 1】

実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	実施例番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
3	0.071	54	0.043
4	0.03	56	0.056
6	0.06	57	0.048
7	0.018	59	0.1
8	0.083	60	0.049
9	0.053	61	<0.03
11	0.088	64	0.059
13	0.11	65	0.087
15	<0.03	67	0.067
16	0.056	71	0.025
17	0.064	74	0.033
22	0.11	75	0.054
24	0.054	76	0.1
28	0.075	77	0.013
43	0.083	78	0.13
44	0.045	82	0.066
45	0.091	83	0.082
46	0.045	84	0.012
47	0.1	85	0.096
48	0.056	86	0.055
49	0.21	89	0.038
50	0.19	92	0.078
51	0.018	93	0.093
52	0.073		

【0106】

#### 4. HGF R 以外の受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用の測定

VEGFR 2、FGFR 1 または EGFR チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、HGF R の代わりに、それぞれ His 6-VEGFR 2 を 15 ng、His 6-FGFR 1 を 15 ng または EGFR を 23 ng 用いて、上述した HGF R チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用と同様の方法で測定した。

一方、PDGFR  $\beta$  チロシンキナーゼ活性に対する阻害作用は、50 ng の His 6-PDGFR  $\beta$  を用いて、上述した方法でキナーゼ反応液を得た後、以下の方法でチロシンリン酸化 biotin-poly (GT) を検出して評価した。

96-well streptavidin-coated plate (PIERCE 社より購入、製品番号 15129) の各ウェルに、34  $\mu l$  のキナーゼ反応液および 16  $\mu l$  の希釈溶液を加えて、室温で 30 分間インキュベーションした。その後、各ウェルを 150  $\mu l$  の洗浄液 (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.1% BSA) で 3 回洗浄し、抗 phosphotyrosine (PY20)-HRP conjugate (Transduction Laboratories 社より購入、製造番号 P-11625) 70  $\mu l$  (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、1% BSA で 2000 倍に希釈) を加えて、室温で 1 時間インキュベーションした。その後、各ウェルを 150  $\mu l$  の洗浄液で 3 回洗浄して、100  $\mu l$  の TMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号 50-5077-03) を加えた。これを室温で 10 分間インキュベーション後、各ウェルに 100  $\mu l$  の 1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダー MTP-500 (コロナ電気社製) により 450 nm の吸光度を測定した。被験物質を加えず His 6-PDGFR  $\beta$  を加えたウェルの吸光度を 100%、被験物質および His 6-PDG

FR $\beta$ を加えていないウェルの吸光度を0%として、被験物質を加えた各ウェルの吸光度率(%)を求めた。この吸光度率(%)によりPDGFR $\beta$ キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な被験物質の濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。

## 【0107】

## 薬理試験例2：ヒト胃癌細胞(MKN-45)に対する増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液( $1 \times 10^4$ 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルに1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈した被検物質を0.1ml加えて、更に5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で3日間培養した。培養後、各ウェルにCell Counting Kit-8(DOJINDO社より購入、製品番号343-07623)を10 $\mu$ l加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で約1.5時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとして、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500(コロナ電気社製)を用いて測定した。被検物質を加えていないウェルの吸光度に対する被検物質を加えた各ウェルの吸光度の比率(%)を求め、この比率から細胞増殖を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度(IC<sub>50</sub>)を求め、表2に示した。

## 【0108】

【表2】

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3	0.04	45	0.14
9	0.033	48	0.057
11	0.18	50	0.16
13	0.023	52	0.063
15	0.048	56	0.14
17	0.57	77	0.11
22	0.033	82	0.12
24	0.18	85	0.63
28	0.0058	89	0.086
43	0.035	92	0.57
44	0.064		

## 【0109】

## 薬理試験例3：ELISA法を用いるHGFR自己リン酸化阻害作用

## 1. 細胞抽出液の調製

ヒト胃癌細胞(MKN-45)を、1%FBSを含むRPMI1640培地(Sigma社より購入)に懸濁した。その細胞懸濁液( $1 \times 10^5$ 個/ml)を細胞培養用96ウェルプレート(NUNC社より購入、製品番号167008)に0.1ml/well加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で一晩培養した。培養後、各ウェルから上清を取り除き、0.05mlの1%FBSを含むRPMI1640培地を加えた。そこに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被検物質(1%FBSを含むRPMI1640培地で希釈)を0.05ml加えて、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37℃)で1時間培養した。各ウェルから上清を取り除き、各ウェルをPBS 150 $\mu$ lで洗浄し、そこへ可溶性緩衝液(50mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、10%(v/v)グリセロール、1% Triton X-100、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA (pH8.0)、100mM NaF、1mM PMSF、10 $\mu$ g/ml Aprotinin、50 $\mu$ g/ml Leupeptin、1 $\mu$ g/ml Pepstatin A、1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>)を100 $\mu$ l加えた。このプレートを4℃で1時間振蕩して、細胞抽出液を調製した。

## 【0110】

## 2. 抗phosphotyrosine抗体固相化プレートの作製

ELISA用96ウェルプレート(COSTAR社より購入、製品番号3369)に5



0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の抗phospho-tyrosine抗体 (PY20、Transduction Laboratory社より購入、製品番号P-11120) を含む60mM bicarbonate buffer (pH9.6) を50  $\mu\text{l}$  加えた。このプレートを4℃で一晩インキュベーションした。

【0111】

### 3. HGF R自己リン酸化阻害作用の測定

2. で調製したプレートの各ウェルを200  $\mu\text{l}$  のPBSで3回洗浄し、そこに150  $\mu\text{l}$  の3% BSA/PBSを加えて室温で2時間インキュベーションした。各ウェルを200  $\mu\text{l}$  のPBSで3回洗浄して、そこに上述した細胞抽出液を50  $\mu\text{l}$  加えて、4℃で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、各ウェルを250  $\mu\text{l}$  の洗浄液 (0.1% BSA、20mM Tris-HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20) で3回洗浄し、反応液 (1% BSA、20mM Tris-HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween-20) で2000倍希釈した抗HGF R抗体 (h-Met (C-12)、Santa Cruzより購入、製品番号sc-10) を70  $\mu\text{l}$  加えた。これを室温で1時間インキュベーションして、250  $\mu\text{l}$  の洗浄液で3回洗浄した後、反応液で2000倍希釈したペルオキシダーゼ標識抗ウサギIg抗体 (Cell signaling社より購入、製品番号7074) を70  $\mu\text{l}$  加えた。さらに、それを室温で1時間インキュベーションして、各ウェルを250  $\mu\text{l}$  の洗浄液で3回洗浄した後、70  $\mu\text{l}$  のTMB Membrane Peroxidase Substrate (フナコシ社より購入、製造番号50-5077-03) を加えた。これを室温で10分間インキュベーション後、各ウェルに70  $\mu\text{l}$  の1M リン酸を加えて、直ちにプレートリーダーMTP-500 (コロナ電気社製) で450nmの吸光度を測定した。被検物質を添加していない細胞抽出液を加えたウェルの吸光度を100%のHGF R自己リン酸化活性、50  $\mu\text{l}$  の可溶化緩衝液を添加したウェルの吸光度を0%のHGF R自己リン酸化活性として、各ウェルのHGF R自己リン酸化活性 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるHGF R自己リン酸化活性 (%) を求め、被検物質のHGF R自己リン酸化活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表3に示した。

【0112】

【表3】

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
3	0.02	45	0.35
9	0.02	48	0.26
11	0.043	50	0.28
13	0.0068	52	0.34
15	0.013	56	0.13
17	0.12	77	0.11
22	<0.03	82	0.088
24	0.069	85	0.59
28	0.019	89	0.049
43	0.059	92	0.54
44	0.35		

【0113】

### 薬理試験例4: ヒト膀胱癌細胞 (SUIT-2) に対する遊走阻害作用

ヒト膀胱癌細胞 (SUIT-2) を1% FBSを含むRPMI 1640培地 (Sigma社より購入) に懸濁し、細胞懸濁液 ( $8 \times 10^5$  個/ $\text{ml}$ ) を調製した。Transwell (COSTAR社より購入、製造番号3422) の下層に600  $\mu\text{l}$  の1% FBSを含むRPMI 1640培地を加えた。その上層に上述した50  $\mu\text{l}$  の細胞懸濁液および25  $\mu\text{l}$  のジメチルスルオキシドに溶解させた被検物質 (1% FBSを含むRPMI 1640培地で希釈) を加えて5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で1時間培養した。培養後、各Transwellの上層に1% FBSを含むRPMI 1640培地で280n



g/ml に希釈したヒト組換え型肝細胞増殖因子 (HGF、和光純薬工業より購入、製品番号 22949) を  $25\mu\text{l}$  加えて、 $5\%\text{CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で 24 時間培養した。下層の各ウェルに接着した細胞数を位相差顕微鏡 (200 倍率) で 5 視野計間培養した。被検物質を加えず HGF を加えたウェルの接着細胞数の平均を 100% の細胞遊走活性、被検物質および HGF を加えていないウェルの接着細胞数の平均を 0% の細胞遊走活性として各ウェルの細胞遊走活性率 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞遊走活性率 (%) を求め、被検物質の細胞遊走活性を 50% 阻害するのに必要な被検物質の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) を求め、表 4 に示した。

【0114】

【表 4】

実施例番号	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
3	0.05
13	0.0032
56	0.038

【0115】

薬理試験例 5: ヒト胃癌細胞 (MKN-45) に対する腫瘍増殖阻害作用

ヒト胃癌細胞 (MKN-45) を、HBSS (GIBCO BRL 社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 ( $5 \times 10^7$  個/ml) を 7 週齢の雌 BALB/c (nu/nu) マウスの右脇腹皮下部に  $0.1\text{ml}$  の容量で移植した。マウスの MKN-45 細胞移植部の腫瘍体積が  $100-200\text{mm}^3$  になった時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になるようにマウスの群分けを行い、 $0.5\%$  メチルセルロース、塩酸—ブドウ糖混合溶液 ( $0.1\text{N}$  塩酸:  $5\%$  ブドウ糖溶液 =  $1:9$ )、またはジメチルスルホキシド—Tween—ブドウ糖混合溶液 (ジメチルスルホキシド: Tween 80:  $5\%$  ブドウ糖溶液 (被験物質と等モルの塩酸を含んでいる) =  $7:13:80$ ) に懸濁した被験物質を 1 日 2 回連日マウスに経口投与した。被験物質の投与を開始してから 5 日目に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を計測し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$  で計算した。なお、コントロール群 (溶媒投与群) は 1 群 10 匹、被験物質投与群は 1 群 5 匹で行った。コントロール群の腫瘍体積に対する被験物質投与群の腫瘍体積の割合を被験物質の腫瘍増殖率 (%) とし、表 5 に示した。

【0116】

【表 5】

実施例番号	投与量 ( $\text{mg/kg/回}$ )	腫瘍増殖率 (%)
3	30	69
3	100	37
13	10	68
13	30	47
13	100	26

【0117】

薬理試験例 6: 肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞の sandwich tube formation (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、 $5\%\text{CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) において EGM-2 培地 (クロネテイクス社より購入) を用い、コンフルエントになるまで培養した。

Collagen:  $5 \times \text{RPMI } 1640$ : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチンより購入) の  $7:2:1$  の氷冷混合液を、24 ウェルプレートの各ウェルに  $0.4\text{ml}$  加えた。それを  $5\%\text{CO}_2$  インキュベーター中 ( $37^\circ\text{C}$ ) で 40 分間インキュベーションしてゲル化させた後、各ウェルに  $10\text{ng/ml}$  EGF を加えた内皮細胞培養用無血清培地 (SFM、GIBCO BRL 社より購入) で希釈した HUVEC の細胞懸濁液を  $1\text{ml}$  (

細胞数は使用するHUVECのロットによって多少異なるが、 $1 \sim 1.2 \times 10^5$  個の細胞を用いた) 加え、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で一晚培養した。各ウェルの上清を取り除き、そこにcollagen: 5xRPMI 1640: 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の7: 2: 1の氷冷混合液を0.4mlずつ重層し、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で4時間インキュベーションして各ウェルをゲル化させた。上層に血管新生因子である30ng/ml HGF (R&D社より購入) と希釈した被検物質を含むSFMの溶液を1.5ml加え、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で培養した。被検物質添加後4日目に各ウェルの上清を取り除き、そこにPBSに溶解した3.3mg/ml MTT (Sigma社より購入) 溶液を0.4ml加えて、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で約2時間培養した。各ウェルのcollagenゲル内に形成された管腔 (tube) をMTTにより染色し、その管腔像をコンピューター (マッキントッシュ) に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「血管新生定量ソフトウェア」 (クラボウ社より購入) により求めた。被検物質を加えていないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を加えたウェル内に形成された管腔の全長の比を%表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50%阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表6に示した。

【0118】

【表6】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
13	0.13

【0119】

#### 薬理試験例7: 肝細胞増殖因子刺激による血管内皮細胞増殖に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) においてEGM-2培地 (クロネティクス社より購入) を用い、コンフルエントになるまで培養した。

HUVECを、2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地 (SFM、ギブコ社より購入) に懸濁した。その細胞懸濁液 ( $2 \times 10^4$  個/ml) を細胞培養用96ウェルプレート (NUNC社より購入、製品番号167008) に0.1ml/well加え、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で一晚培養した。培養後、各ウェルに50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で希釈した被検物質および50μlの2%FBSを含む内皮細胞培養用無血清培地で120ng/mlに希釈したHGF (R&D社より購入) を加えて、5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で培養した。被検物質添加後3日目に10μlのCell Counting Kit-8 (DOJINDO社より購入、製品番号343-07623) を10μl各ウェルに加え、そのプレートを5%CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37℃) で約2時間インキュベーションした。インキュベーション後、測定波長を450nm、対照波長を660nmとし、各ウェルの吸光度をプレートリーダーMTP-500 (コロナ電気社製) を用いて測定した。被検物質を加えずにHGFを加えたウェルの吸光度を100%の細胞増殖活性、被検物質およびHGFを加えていないウェルの吸光度を0%の細胞増殖活性として、各ウェルの細胞増殖活性率 (%) を求めた。被検物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合における細胞増殖活性率 (%) を求め、被検物質の細胞増殖活性を50%阻害するのに必要な被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、表7に示した。

【0120】

【表7】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
3	0.19
13	0.073

【発明を実施するための最良の形態】

【0121】

## [一般製造方法]

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

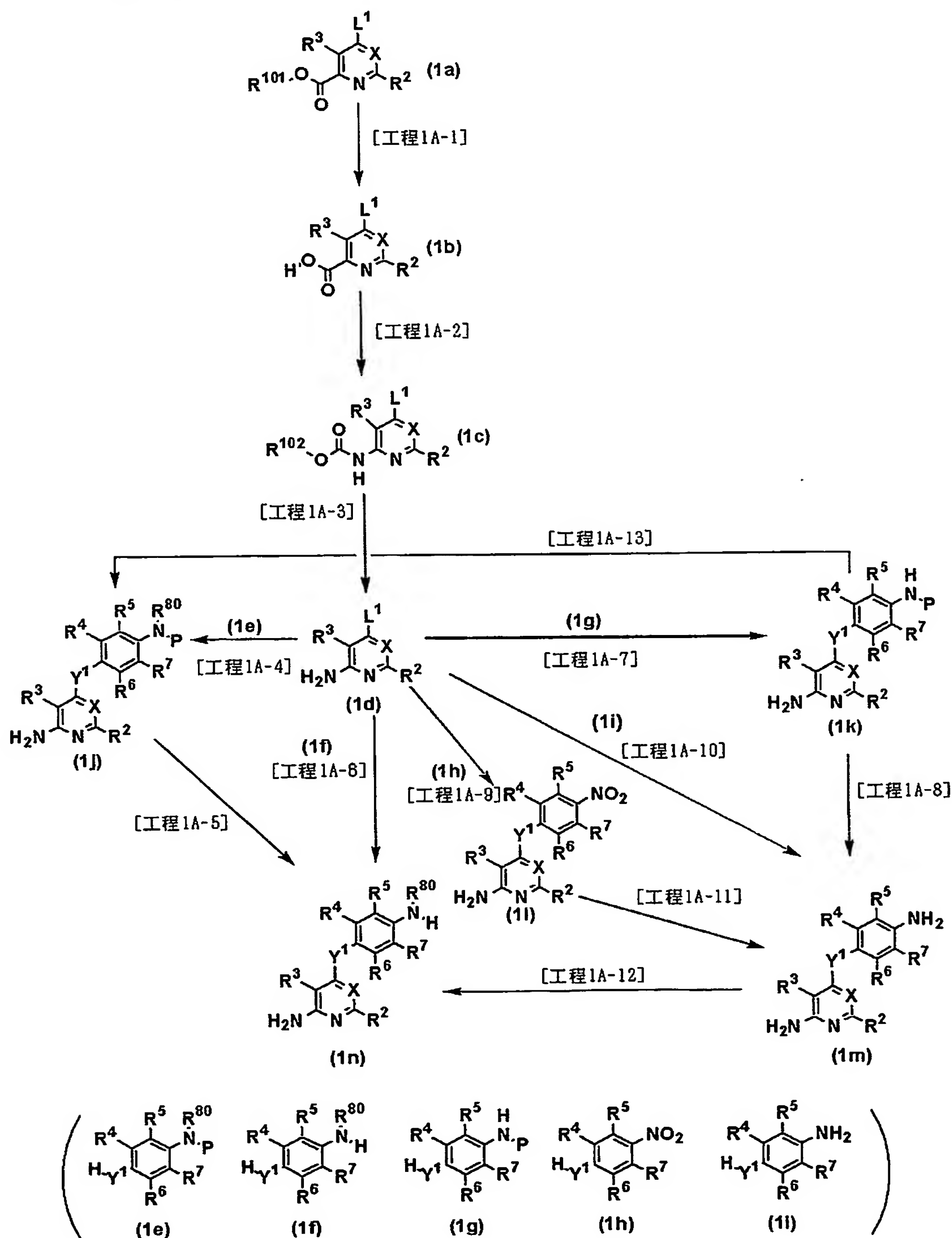
## 【0122】

[製造方法1] 中間体 (1m) および (1n) の製造方法

[製造方法1-A] 2-アミノピリジンまたは6-アミノピリミジン誘導体とフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する中間体 (1m) および (1n) の製造方法

## 【0123】

## 【化14】



(式中、 $Y^1$  は、酸素原子、硫黄原子または式  $-N(R^{Y^1})-$  (式中、 $R^{Y^1}$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) を意味する。 $L^1$  は、脱離基を意味する。 $R^{10^1}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基またはベンジル基を意味する。 $R^{10^2}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基、ベンジル基または 2-(トリメチルシリル)エチル基を意味する。 $R^{8^0}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。 $P$  は、アミノ基の保護基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### 【0125】

化合物 (1a) としては、例えば 4-ニトロピコリン酸エステル、4-クロロピコリン酸エステル、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルなどがあげられる。4-ニトロピコリン酸エステルおよび 4-クロロピコリン酸エステルは、市販の 4-ニトロピコリン酸および 4-クロロピコリン酸のエステル化反応によって得ることができる (製造例 111 参照)。6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルのうち、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルエステルは、Ukr. Khim. Zh., 1982, Vol. 48, p. 67 に記載されている (CAS No. 6627-22-1)。また、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エステルは、J. Heterocycl. Chem., 1, 130 (1964) に記載の方法に準じて製造することもできる。

化合物 (1d) としては、例えば 2-アミノ-4-クロロピリジン、4-アミノ-6-クロロピリミジンなどの市販品があげられる。また、化合物 (1d) は、化合物 (1a) を出発原料として、以下の<工程 1A-1>、<工程 1A-2>および<工程 1A-3>を経由して製造することもできる。

化合物 (1f) としては、例えば p-メチルアミノフェノール スルフェート、N-メチル-1, 4-フェニレンジアミン ジヒドロクロリドなどの市販品があげられる。

化合物 (1e) は、化合物 (1f) の式  $R^{8^0}NH-$  で表される基を保護することにより得ることができる。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。例えば、化合物 (1f) とエチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチル ジカーボネートまたは無水トリフルオロ酢酸などとの反応により、化合物 (1e) を得ることができる。

化合物 (1g) としては、例えばアセトアミノフェン、N-(ヒドロキシフェニル)ホルムアミド、4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェノール、4-トリフルオロアセトアミドフェノール、4-アセトアミドチオフェノール、4-(メチルカルバミル)アニリン、4-(tert-ブチルカルバミル)アニリンなどの市販品があげられる。

化合物 (1h) としては、例えば 4-ニトロフェノール、2-クロロ-4-ニトロフェノール、2-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-フルオロ-4-ニトロフェノール、3-メチル-4-ニトロフェノール、4-ニトロチオフェノール、4-ニトロアニリン、2-メトキシ-4-ニトロアニリンなどの市販品があげられる。

化合物 (1i) としては、例えば 4-アミノフェノール、4-アミノ-3-クロロフェノール ヒドロクロリド、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール、5-アミノ-2-ヒドロキシベンゾニトリル、4-アミノチオフェノール、p-フェニレンジアミン、2, 5-ジアミノアニソール スルフェートなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程 1A-1>

本工程は、化合物 (1a) から化合物 (1b) を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水などを用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 1A-2>

本工程は、化合物 (1b) の化合物 (1c) への転位反応の工程である。化合物 (1b) にアジ化ジフェニルホスホリルおよびトリエチルアミン存在下、式  $R^{10^2}-OH$  で表



されるアルコールを反応させると化合物(1c)を得ることができる。 $R^{102}$ の好適な例としては、*t*-ブチル基、ベンジル基、2-(トリメチルシリル)エチル基などがあげられる。溶媒は、*t*-ブタノール、ベンジルアルコールのほか、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-3>

本工程は、化合物(1c)から脱カルバメート反応により化合物(1d)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件、具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-4><工程 1A-6><工程 1A-7><工程 1A-9><工程 1A-10>

本工程は、化合物(1d)と化合物(1e)、(1f)、(1g)、(1h)または(1i)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1j)、(1n)、(1k)、(1l)または(1m)を得る工程である。溶媒としては、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応系内に、塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基またはピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-5>

本工程は、化合物(1j)の脱保護により化合物(1n)を得る工程である。通常アミノ基の脱保護反応に用いる条件を用いることができる。具体的には例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオライドなどを用いる脱保護反応などが適用できる。また、保護基がベンジロキシカルボニル基であり、かつ $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-8>

本工程は、化合物(1k)の脱保護により化合物(1m)を得る工程である。<工程 1A-5>と同様の条件を用いることができる。

#### <工程 1A-11>

本工程は、化合物(1l)のニトロ基を還元し、化合物(1m)を得る工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、もしくは鉄-酢酸などによる還元が適用できる。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^{10}$ が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のいずれでもない場合は、水酸化パラジウムまたはパラジウム炭素を触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-12>

本工程は、化合物(1m)のアルキル化により、化合物(1n)を得る工程である。アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子を $C_{1-6}$ アルキル基へ

と変換することができる。この際還元剤として、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができ、溶媒として、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。

また、Tetrahedron, 47 (16), 2683 (1991)に記載の、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムなどで還元する方法なども用いることができる。具体的には例えば、化合物(1m)と1-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾトリアゾールとの反応により得られる、ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、R<sup>80</sup>がメチル基である化合物(1n)を得ることができる。ベンゾトリアゾール-1-イルメチルアニリン誘導体を得る工程では、溶媒として、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、水との混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。水素化ホウ素ナトリウムによる還元工程では、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールもしくはエタノールなどのアルコールまたはアルコールとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合溶媒などを用いることができる。反応温度は-5℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 1A-13>

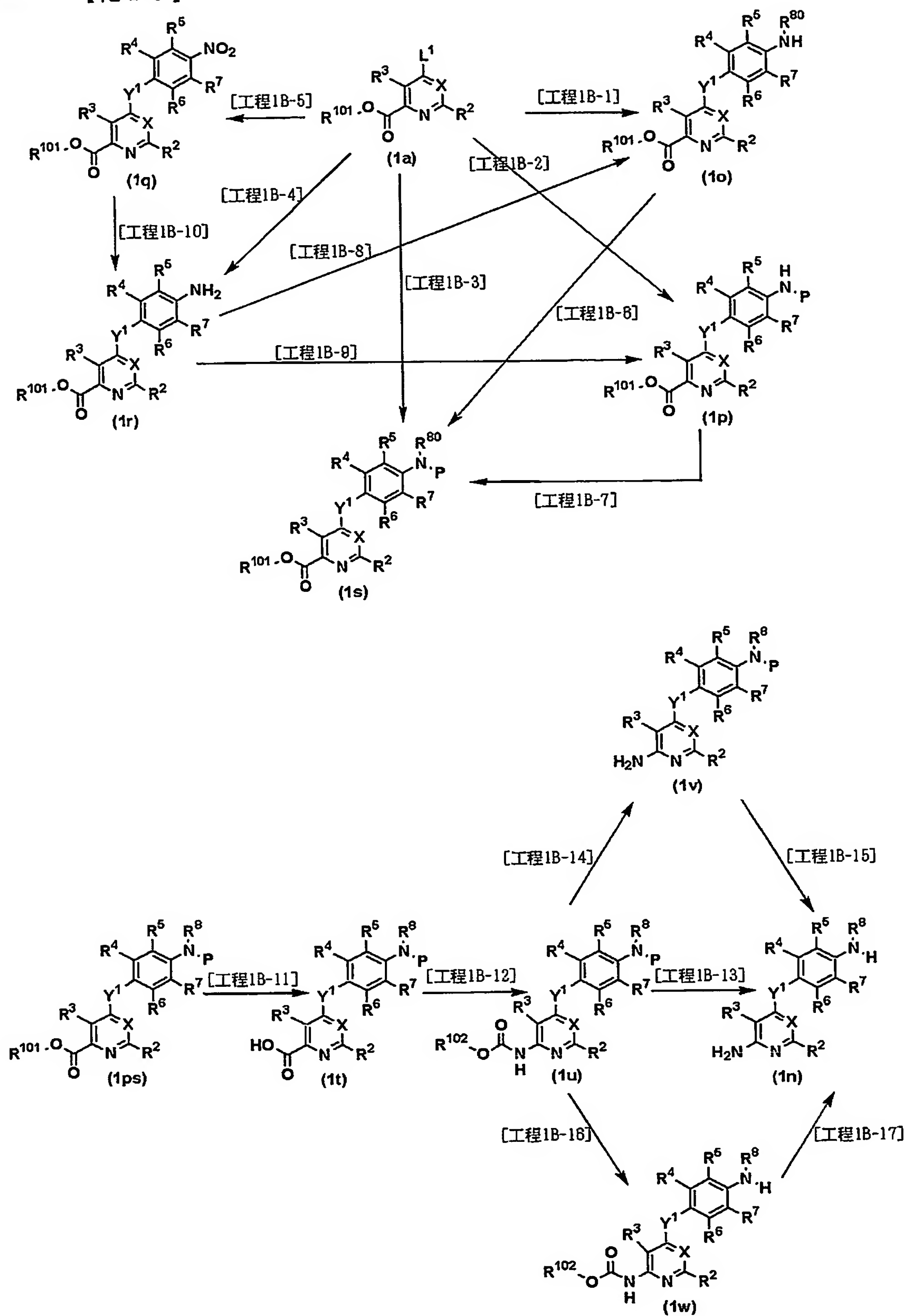
本工程は、化合物(1k)のアルキル化により化合物(1j)を得る、(1j)の別途製造方法である。炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下、ハロゲン化アルキルなどを反応させて、化合物(1j)を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### 【0126】

[製造方法 1-B] ピリジン-2-カルボン酸エステルまたはピリミジン-6-カルボン酸エステルとフェノール、チオフェノールまたはアニリン誘導体とのカップリングを経由する、中間体(1n)の製造方法

#### 【0127】

## 【化15】



## 【0128】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程1B-1><工程1B-2><工程1B-3><工程1B-4><工程1B-5>

本工程は、化合物(1a)と化合物(1f)、(1g)、(1e)、(1i)または(1h)とのカップリング反応により、それぞれ化合物(1o)、(1p)、(1s)、(1h)と

1 r) または (1 q) を得る工程である。＜工程 1 A-4＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-6＞

本工程は、化合物 (1 o) のアミノ基を保護し、化合物 (1 s) を得る工程である。一般的なアミノ基の保護反応を用いることができる。具体的には例えば、エチル クロロホルメート、メチル クロロホルメート、ベンジル クロロホルメート、ジ-tert-ブチルジカーボネート、無水トリフルオロ酢酸などとの反応を用いることができる。反応系内に、塩基を加えてもよく、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、アセトン、水、ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

＜工程 1 B-7＞

本工程は、化合物 (1 p) をアルキル化し、化合物 (1 s) を得る工程である。＜工程 1 A-13＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-8＞

本工程は、化合物 (1 r) をアルキル化し、化合物 (1 o) を得る工程である。＜工程 1 A-12＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-9＞

本工程は、化合物 (1 r) のアミノ基を保護し、化合物 (1 p) を得る工程である。＜工程 1 B-6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-10＞

本工程は、化合物 (1 q) のニトロ基を還元し、化合物 (1 r) を得る工程である。＜工程 1 A-11＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-11＞

本工程は、化合物 (1 p s) (化合物 (1 p s) は、[製造方法 1-B]に記載の化合物 (1 p) および化合物 (1 s) を意味する。) から化合物 (1 t) を得る工程である。＜工程 1 A-1＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-12＞

本工程は、化合物 (1 t) から化合物 (1 u) を得る工程である。＜工程 1 A-2＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-13＞

本工程は、化合物 (1 u) の 2 箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」を脱保護し、化合物 (1 n) を得る工程である。保護基の種類に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸を用いる脱保護反応、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を用いる脱保護反応、テトラブチルアンモニウムフルオリドなどを用いる脱保護反応、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とする接触水素添加反応による脱保護反応などを適宜組み合わせることで、化合物 (1 n) を得ることができる。

＜工程 1 B-14＞＜工程 1 B-16＞

本工程は、化合物 (1 u) の 2 箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」および「P」のうち、1 箇所のみを脱保護し、それぞれ化合物 (1 v) または (1 w) を得る工程である。2 箇所の保護基「 $R^{102}-O-C(=O)-$ 」と「P」が異なる場合にのみ適用できる。具体的には例えば、式  $R^{102}-O-C(=O)-$  で表される基が 2- (トリメチルシリル) エトキシカルボニル基であり、P がベンジルオキシカルボニル基の場合、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる脱保護反応または接触水素添加反応による脱保護反応により、1 箇所の保護基のみを選択的に脱保護することができる。

＜工程 1 B-15＞

本工程は、化合物 (1 v) を脱保護し、化合物 (1 n) を得る工程である。＜工程 1 A-5＞に記載の方法を用いることができる。

＜工程 1 B-17＞



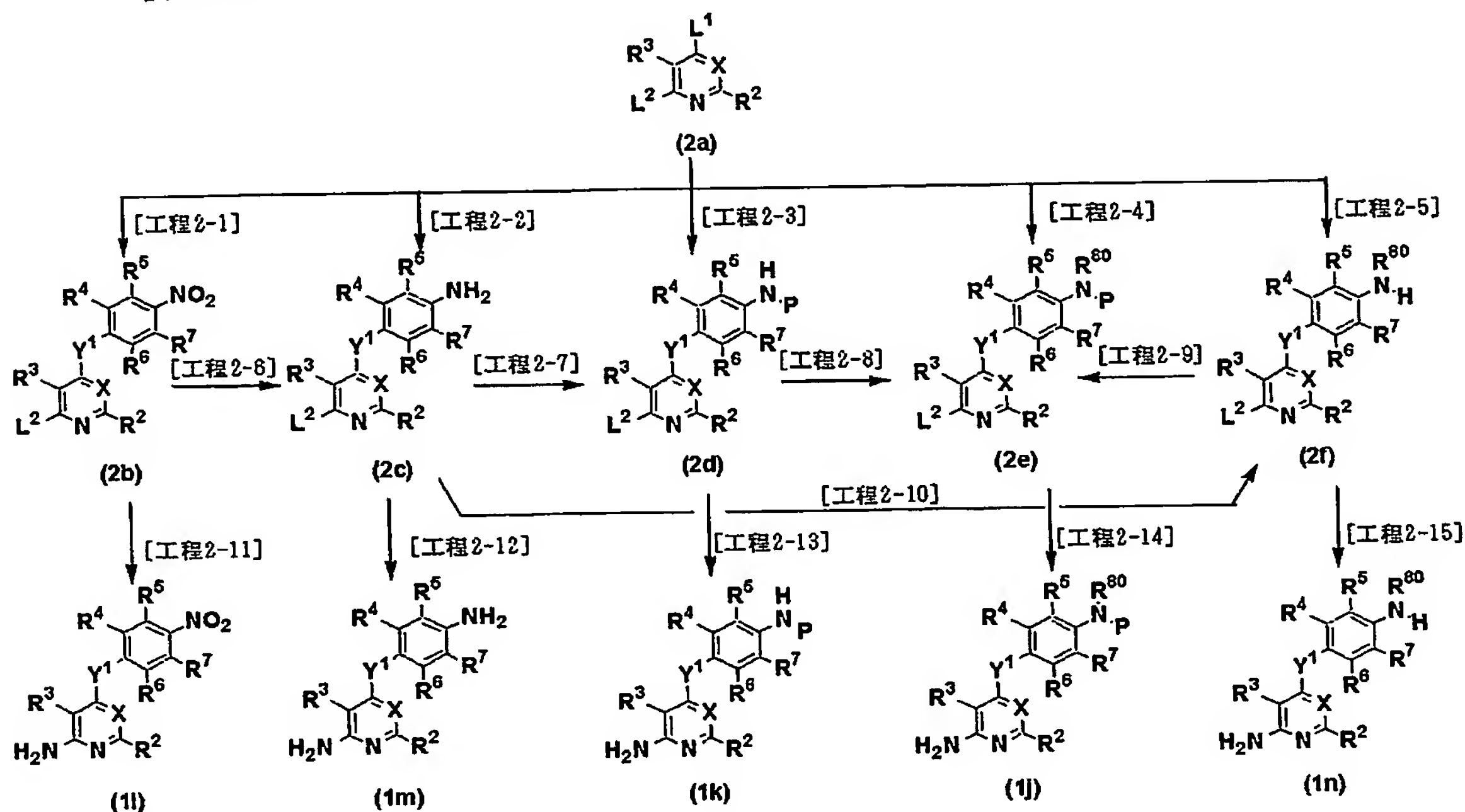
本工程は、化合物 (1w) を脱保護し、化合物 (1n) を得る工程である。＜工程 1A-5＞に記載の方法を用いることができる。

## 【0129】

〔製造方法 2〕 4 位と、2 位または 6 位にそれぞれ脱離基  $L^1$  および  $L^2$  を有するピリジンまたはピリミジン誘導体 (2a) からの、中間体 (1l)、(1m)、(1k)、(1j)、(1n) の別途製造方法

## 【0130】

## 【化 16】



## 【0131】

(式中、 $L^2$  は、脱離基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## 【0132】

化合物 (2a) としては、例えば 4, 6-ジクロロピリミジン、2-クロロ-4-ニトロピリジン、2, 4-ジクロロピリジンなどの市販品があげられる。また、化合物 (2a) は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

＜工程 2-1＞＜工程 2-2＞＜工程 2-3＞＜工程 2-4＞＜工程 2-5＞

本工程は、化合物 (2a) と化合物 (1h)、(1i)、(1g)、(1e) または (1f) とのカップリングにより、それぞれ化合物 (2b)、(2c)、(2d)、(2e) または (2f) を得る工程である。(2a) においては、 $L^1$  は  $L^2$  より反応性の高い置換基が好ましい。具体的には例えば、 $L^1$  はニトロ基、 $L^2$  は塩素原子の組み合わせなどがこれに相当する。本工程には、＜工程 1A-4＞と同様の方法を用いることができる。

。＜工程 2-6＞

本工程は、化合物 (2b) のニトロ基を還元し、化合物 (2c) を得る工程である。一般的に利用される、ニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件を用いることができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

＜工程 2-7＞

本工程は、化合物 (2c) のアミノ基を保護し、化合物 (2d) を得る工程である。＜工程 1B-6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程 2-8＞

本工程は、化合物(2d)をアルキル化し、化合物(2e)を得る工程である。＜工程1A-13＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程2-9＞

本工程は、化合物(2f)のアミノ基を保護し、化合物(2e)を得る工程である。＜工程1B-6＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程2-10＞

本工程は、化合物(2c)をアルキル化し、化合物(2f)を得る工程である。＜工程1A-12＞と同様の方法を用いることができる。

＜工程2-11＞＜工程2-12＞＜工程2-13＞＜工程2-14＞＜工程2-15＞

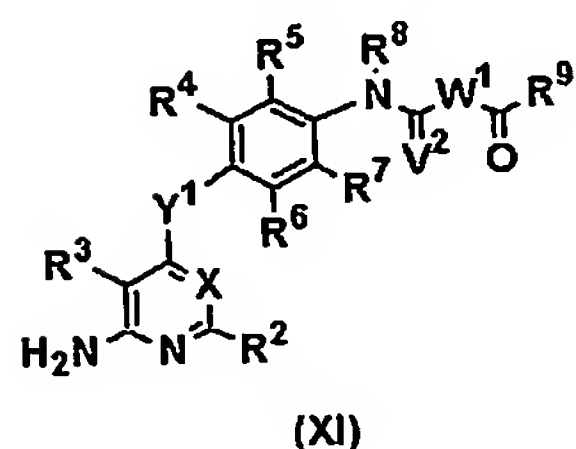
本工程は、化合物(2b)、(2c)、(2d)、(2e)または(2f)の脱離基 $L^2$ をアミノ基に変換し、それぞれ化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)を得る工程である。本工程は、封管中で、例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて行うことができる。反応温度は加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

【0133】

〔製造方法3〕式(XI)で表される中間体の製造方法

【0134】

【化17】



【0135】

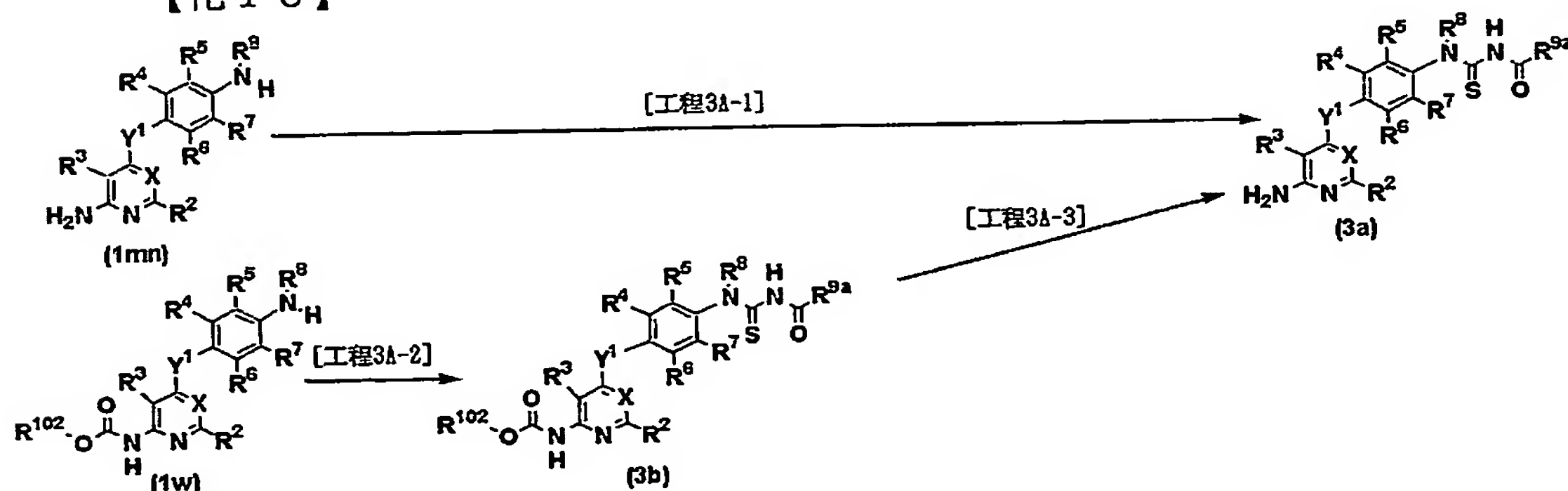
(式中、 $W^1$ は、単結合、式 $-C(R^{W1})(R^{W2})-$ (式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)で表される基または式 $-NH-$ 基で表される基を意味する。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

【0136】

〔製造方法3-A〕式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が硫黄原子、 $W^1$ が式 $-NH-$ で表される基、 $R^9$ が $R^{9a}$ である中間体(3a)の製造方法

【0137】

【化18】



【0138】

(式中、 $R^{9a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出て

いるものに限る)、5~10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、3~10員非芳香族ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基(ただし、R<sup>9a</sup>は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R<sup>9a</sup>中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程3A-1>

本工程は、化合物(1mn)(化合物(1mn)は、上記[製造方法1-A]に記載の化合物(1m)および化合物(1n)を意味する。以下、同じ。)より、アシルチオウレア誘導体(3a)を得る工程である。本反応には例えば、式R<sup>9a</sup>-C(=O)-NCSで表されるアシルイソチオシアネートを、化合物(1mn)と反応させる方法などが用いられる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。R<sup>9a</sup>中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱保護を適宜行うことができる。

なお、式R<sup>9a</sup>-C(=O)-NCSで表されるアシルイソチオシアネートは、式R<sup>9a</sup>-C(=O)-Clで表される酸クロライドとチオシアン酸カリウムとの反応により得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、酢酸エチルなどが用いられる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から100時間である。

#### <工程3A-2>

本工程は、化合物(1w)から化合物(3b)を得る工程である。<工程3A-1>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程3A-3>

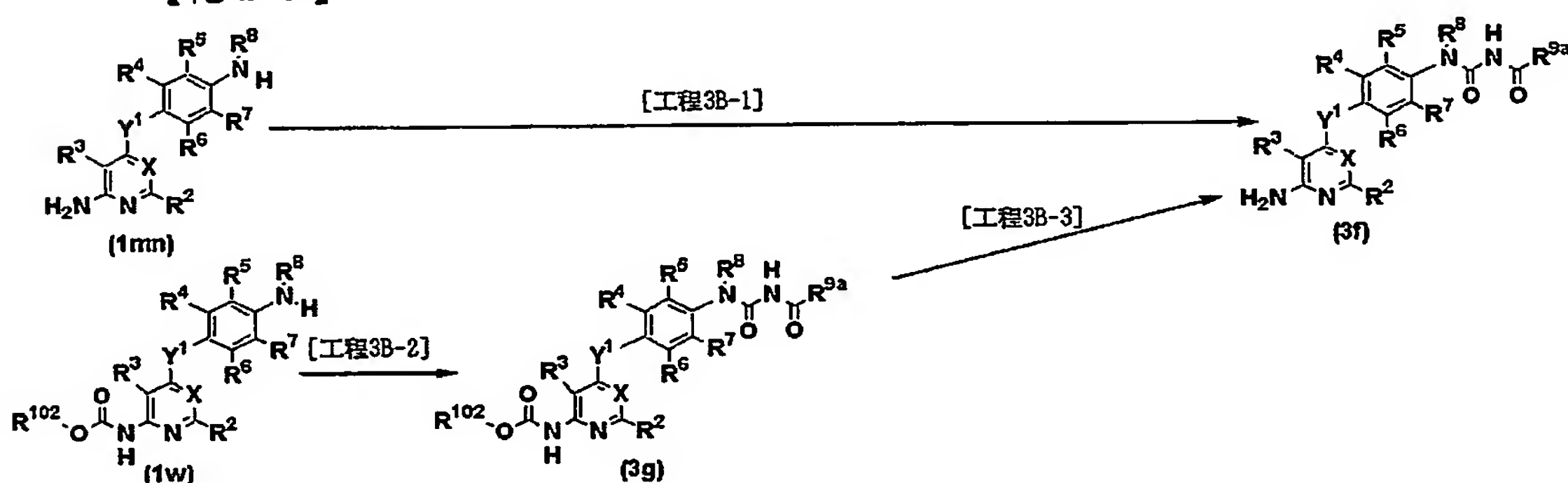
本工程は、化合物(3b)の脱保護により化合物(3a)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

#### 【0139】

[製造方法3-B] 式(XI)で表される中間体のうち、V<sup>2</sup>が酸素原子、W<sup>1</sup>が式-NH-で表される基、R<sup>9</sup>がR<sup>9a</sup>である中間体(3f)の製造方法

#### 【0140】

#### 【化19】



#### 【0141】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程3B-1>

本工程は、化合物(1mn)より、アシルウレア誘導体(3f)を得る工程である。例えば式R<sup>9a</sup>-C(=O)-NCOで表されるアシルイソシアネートを、化合物(1n)と反応させる方法などを用いることができる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。R<sup>9a</sup>中の水酸基、一級アミノ基または二級アミノ基が保護されている場合は、以後最終物に到るまでのいずれかの工程で、これらの脱

保護を適宜行うことができる。

なお、式 $R^{9a}-C(=O)-NCO$ で表されるアシルイソシアネートは、式 $R^{9a}-C(=O)-NH_2$ で表される酸アミドとオギザリルクロリドとの反応により得ることができる。溶媒としては、1,2-ジクロロエタンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は1時間から100時間である。

#### <工程3B-2>

本工程は、化合物(1w)より、アシルウレア誘導体(3g)を得る工程である。<工程3B-1>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程3B-3>

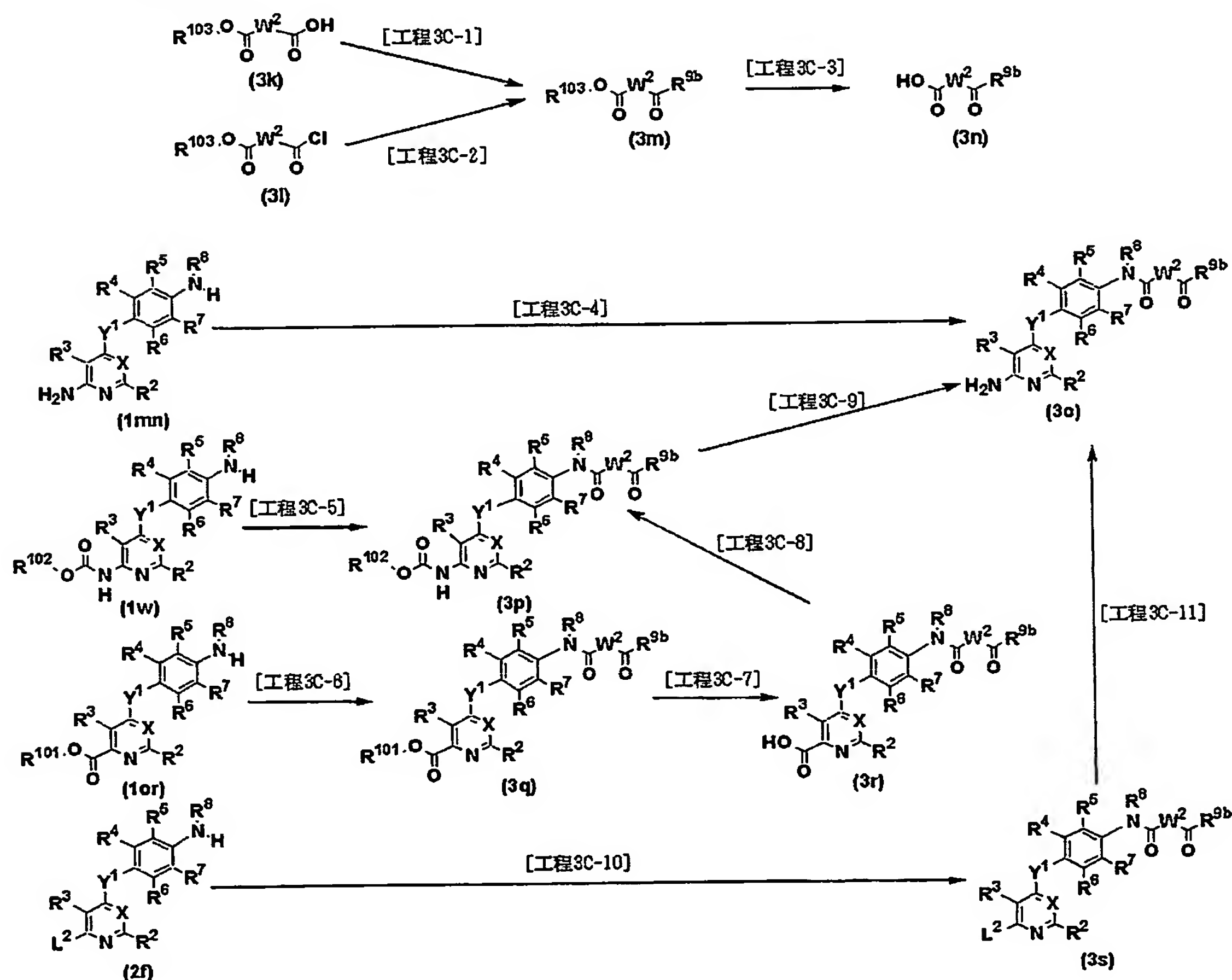
本工程は、化合物(3g)の脱保護により化合物(3f)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

#### 【0142】

[製造方法3-C] 式(XI)で表される中間体のうち、 $V^2$ が酸素原子、 $W^1$ が $W^2$  (式中、 $W^2$ は、単結合、式 $-C(R^{W1})(R^{W2})-$  (式中、 $R^{W1}$ および $R^{W2}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-6$ アルキル基または $C_1-6$ アルコキシ基を意味する。))で表される基を意味する。)で表される基、 $R^9$ が $R^{9b}$ である中間体(3o)の製造方法

#### 【0143】

#### 【化20】



#### 【0144】

(式中、 $R^{103}$ は、 $C_1-6$ アルキル基またはベンジル基を意味する。 $R^{9b}$ は3~10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式 $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基(ただし、 $R^{9b}$ は、上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお



、 $R^{9b}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。

#### 【0145】

化合物(3k)としては、例えばベンジル マロネート、モノーベンジル 2-フルオロマロネートなどの市販品があげられる。

化合物(3l)としては、例えばエチル マロニルクロライド、メチル マロニルクロライド、エチル オギザリルクロライド、メチル オギザリルクロライドなどの市販品があげられる。

また、上記各化合物は、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### <工程3C-1>

本工程は、化合物(3k)と式 $R^{9b}-H$ で表されるアミンもしくはその塩との縮合反応により、化合物(3m)を得る工程である。カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程3C-2>

本工程は、化合物(3l)と式 $R^{9b}-H$ で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、化合物(3m)を得る工程である。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程3C-3>

本工程は、化合物(3m)から化合物(3n)を得る工程である。塩基を用いた加水分解反応を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウムなどを用いることができる。なお、 $R^{103}$ がベンジル基で、かつ $R^{9b}$ 上に置換基として塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを含まない場合は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムなどを触媒とした接触水素添加反応なども用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程3C-4>

本工程は、化合物(1mn)と化合物(3n)の縮合反応により、化合物(3o)を得る工程である。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程3C-5><工程3C-6><工程3C-10>

本工程は、化合物(1w)、(1or)(化合物(1or)は、上記[製造方法1-B]に記載の化合物(1o)および化合物(1r)を意味する。以下、同じ。)または(2f)より、それぞれ化合物(3p)、(3q)または(3s)を得る工程である。<工程3C-4>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程3C-7>

本工程は、化合物(3q)から化合物(3r)を得る工程である。<工程1A-1>と

同様の方法を用いることができる。

#### <工程 3 C-8>

本工程は、化合物 (3 r) の化合物 (3 p) への転位反応の工程である。<工程 1 A-2>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程 3 C-9>

本工程は、化合物 (3 p) の脱保護により化合物 (3 o) を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程 3 C-11>

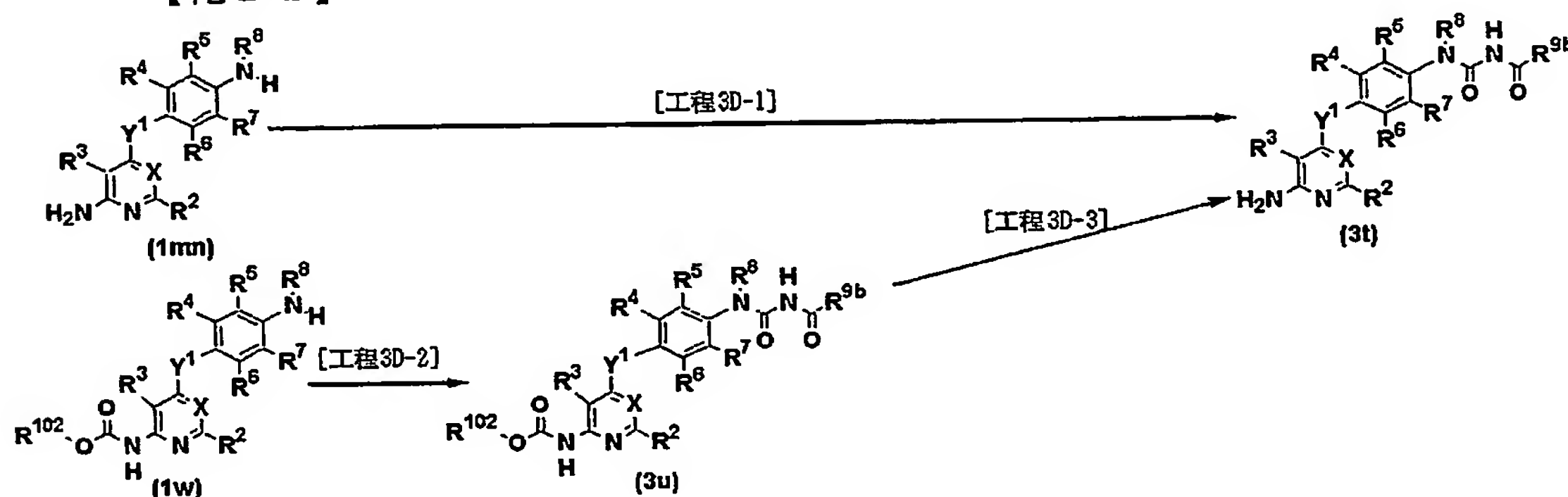
本工程は、化合物 (3 s) の脱離基  $L^2$  をアミノ基に変換し、化合物 (3 o) 得る工程である。<工程 2-11>と同様の方法を用いることができる。

#### 【0146】

[製造方法 3-D] 式 (XI) で表される中間体のうち、 $V^2$  が酸素原子、 $W^1$  が式-NH-で表される基、 $R^9$  が  $R^{9b}$  である中間体 (3 t) の合成方法

#### 【0147】

#### 【化21】



#### 【0148】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 3 D-1>

本工程は、化合物 (1 m n) から化合物 (3 t) を得る工程である。化合物 (1 m n) をN-(クロロカルボニル) イソシアネートまたはフェニル イソシアネートホルメートと反応させ、ついで式  $R^{9b}$ -H で表されるアミンと反応させる方法などが用いられる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程 3 D-2>

本工程は、化合物 (1 w) から化合物 (3 u) を得る工程である。<工程 3 D-1>と同様の方法を用いることができる。

#### <工程 3 D-3>

本工程は、化合物 (3 u) の脱保護により化合物 (3 t) を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様の方法を用いることができる。

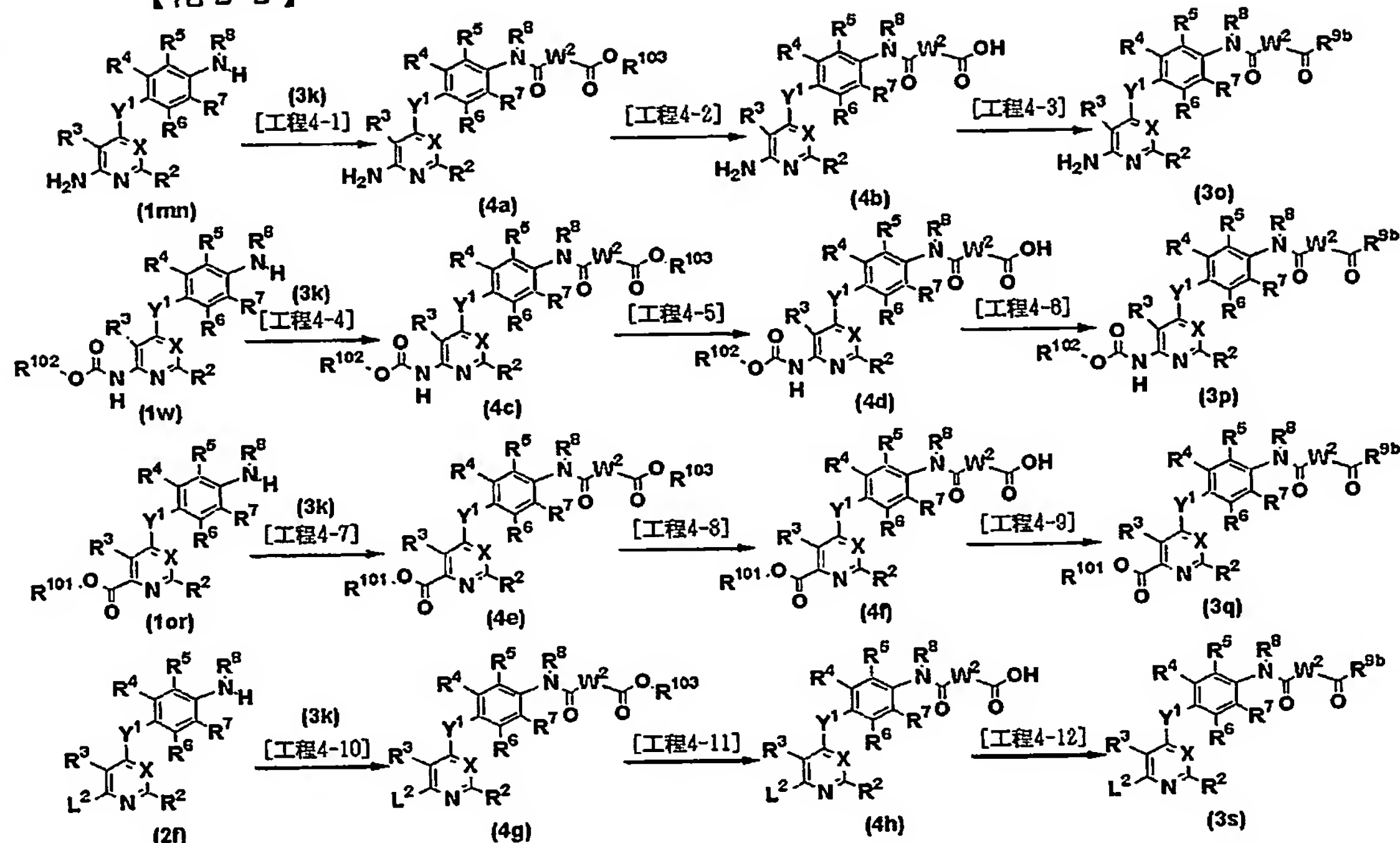
なお、 $R^{9b}$  で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または  $Y^1$  が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、この工程の後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

#### 【0149】

[製造方法 4] 製造方法 3-C における各種中間体合成の別法

#### 【0150】

## 【化 2 2】



## 【0151】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 4-1><工程 4-4><工程 4-7><工程 4-10>

本工程は、化合物 (1mn)、(1w)、(1or) または (2f) と化合物 (3k) との縮合反応により、それぞれ化合物 (4a)、(4c)、(4e) または (4g) を得る工程である。<工程 3C-4>と同様の方法を用いることができる。

<工程 4-2><工程 4-5><工程 4-8><工程 4-11>

本工程は、化合物 (4a)、(4c)、(4e) または (4g) からそれぞれ化合物 (4b)、(4d)、(4f) または (4h) を得る工程である。<工程 1A-1>と同様の方法を用いることができる。ただし、<工程 4-5>および<工程 4-8>においては、ピリジン 2 位アミノ基またはカルボキシル基の保護基が脱保護されない条件で、脱保護を行う。具体的には例えば、R<sup>101</sup> または R<sup>102</sup> が C<sub>1</sub>-6 アルキル基または 2-(トリメチルシリル) エチル基で、R<sup>103</sup> がベンジル基の場合、接触水素添加反応を行うことで、化合物 (4d) または (4f) を得ることができる。

<工程 4-3><工程 4-6><工程 4-9><工程 4-12>

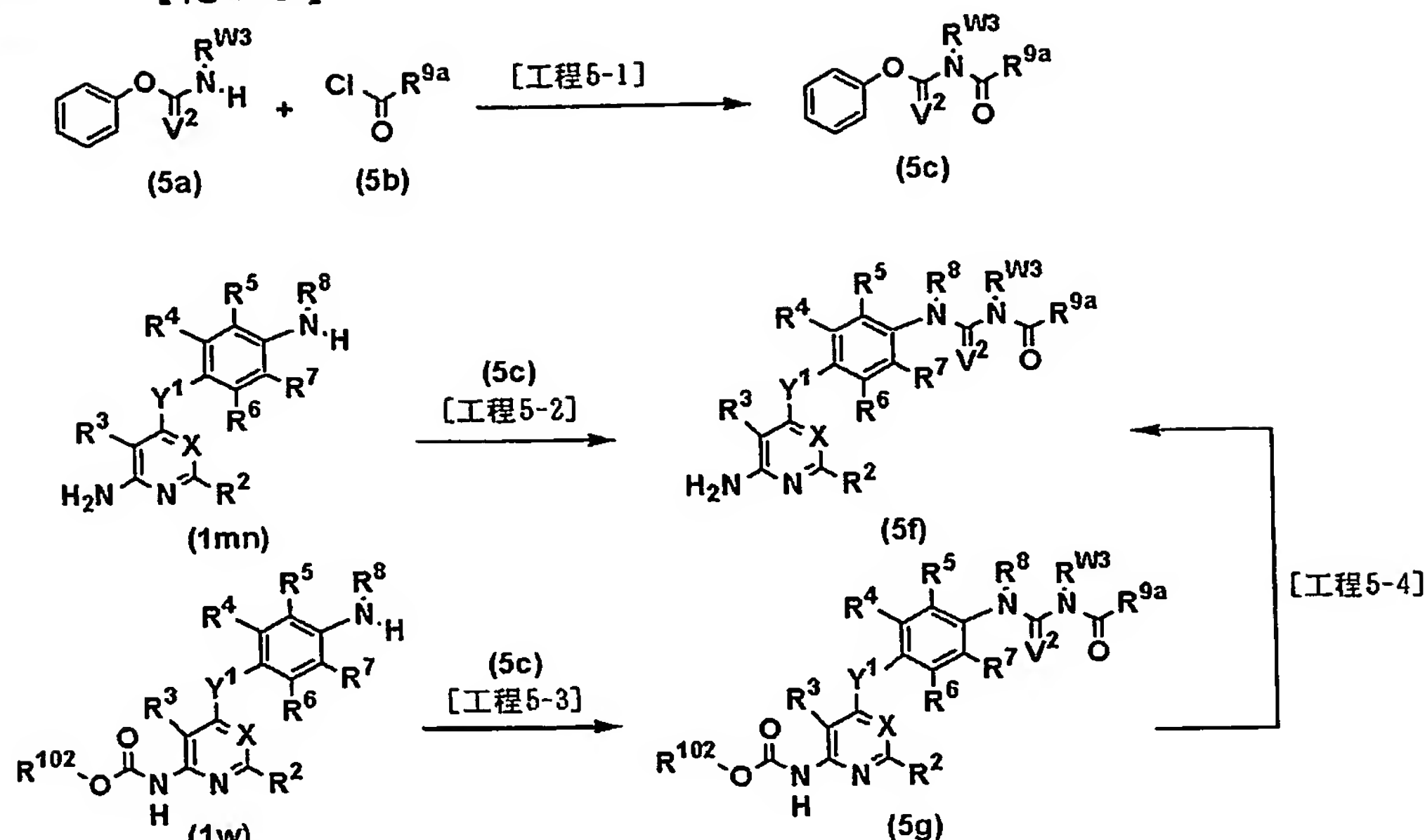
本工程は、化合物 (4b)、(4d)、(4f) または (4h) と、式 R<sup>9b</sup>-H で表されるアミンまたはその塩との縮合反応により、それぞれ化合物 (3o)、(3p)、(3q) または (3s) を得る工程である。<工程 3C-1>と同様の方法を用いることができる。

## 【0152】

[製造方法 5] 中間体 (5f) の製造方法

## 【0153】

## 【化 2 3】



## 【0154】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## 【0155】

化合物(5a)は、式R<sup>W3</sup>-NHで表されるアミンとフェニル クロロホルメートまたはフェニル クロロチオノホルメートより、WO02/32872(製造方法16、製造例316-1もしくは製造例316-2)に記載の方法またはJ. Org. Chem., 2000, 65(19), 6237に記載の方法に準じて製造することができる。なお、式R<sup>W3</sup>-NHで表されるアミンは、市販品を用いることができる。

化合物(5b)は、式R<sup>9a</sup>-C(=O)-OHで表されるカルボン酸と塩化チオニルなどとの反応により得ることができる。なお、式R<sup>9a</sup>-C(=O)-OHで表されるカルボン酸は、市販品を用いることができる。

## &lt;工程5-1&gt;

本工程は、化合物(5b)を用いたアシル化により、化合物(5a)から化合物(5c)を得る工程である。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

## &lt;工程5-2&gt;&lt;工程5-3&gt;

本工程は、化合物(1mn)または(1w)と、化合物(5c)との反応により、それぞれ化合物(5f)または(5g)を得る工程である。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、R<sup>9a</sup>で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、またはY<sup>1</sup>が式-NH-で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

## &lt;工程5-4&gt;

本工程は、化合物(5g)の脱保護により化合物(5f)を得る工程である。<工程1A-5>と同様の方法を用いることができる。

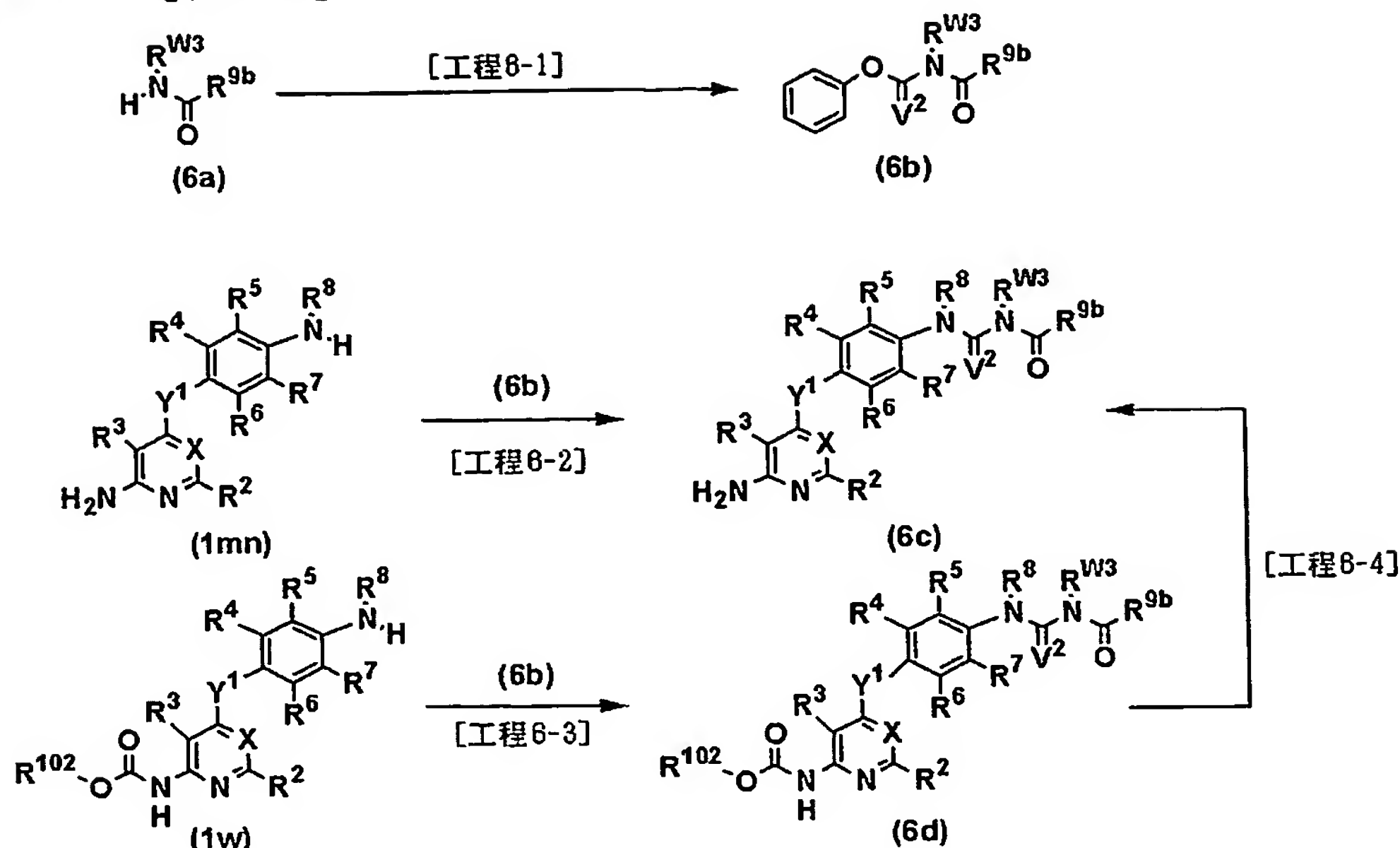
## 【0156】

[製造方法6] 中間体(6c)の製造方法

## 【0157】



## 【化 2 4】



## 【0158】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## 【0159】

化合物 (6a) は、式  $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$  で表されるアミンと式  $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$  で表されるアミンとのウレア形成反応により得ることができる。Synthesis, 1189 (1997) に記載の方法に準じて製造することができる。式  $\text{R}^{\text{W}3}-\text{NH}$  で表されるアミンおよび式  $\text{R}^{\text{9b}}-\text{H}$  で表されるアミンは、市販品を用いることができる。

## &lt;工程 6-1&gt;

本工程は、化合物 (6a) から化合物 (6b) を得る工程である。試薬としてフェニルクロロホルメートまたはフェニルクロロチオノホルメートを用いる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。反応温度は  $0^\circ\text{C}$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

## &lt;工程 6-2&gt;&lt;工程 6-3&gt;

本工程は、化合物 (1mn) または (1w) と、化合物 (6b) との反応により、それぞれ化合物 (6c) または (6d) を得る工程である。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は  $0^\circ\text{C}$  から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、 $\text{R}^{\text{9b}}$  で表される基が置換基としてアミノ基または水酸基などを有する場合、または  $\text{Y}^1$  が式  $-\text{NH}-$  で表される基の場合などは、この工程の前のいずれかの工程で保護反応を、以後のいずれかの工程で脱保護反応を適宜行うことができる。

## &lt;工程 6-4&gt;

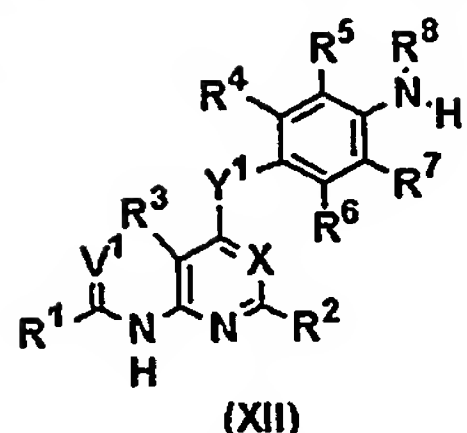
本工程は、化合物 (6d) の脱保護により化合物 (6c) を得る工程である。<工程 1A-5>と同様の方法を用いることができる。

## 【0160】

【製造方法 7】 式 (XII) で表される中間体の製造方法

## 【0161】

## 【化25】



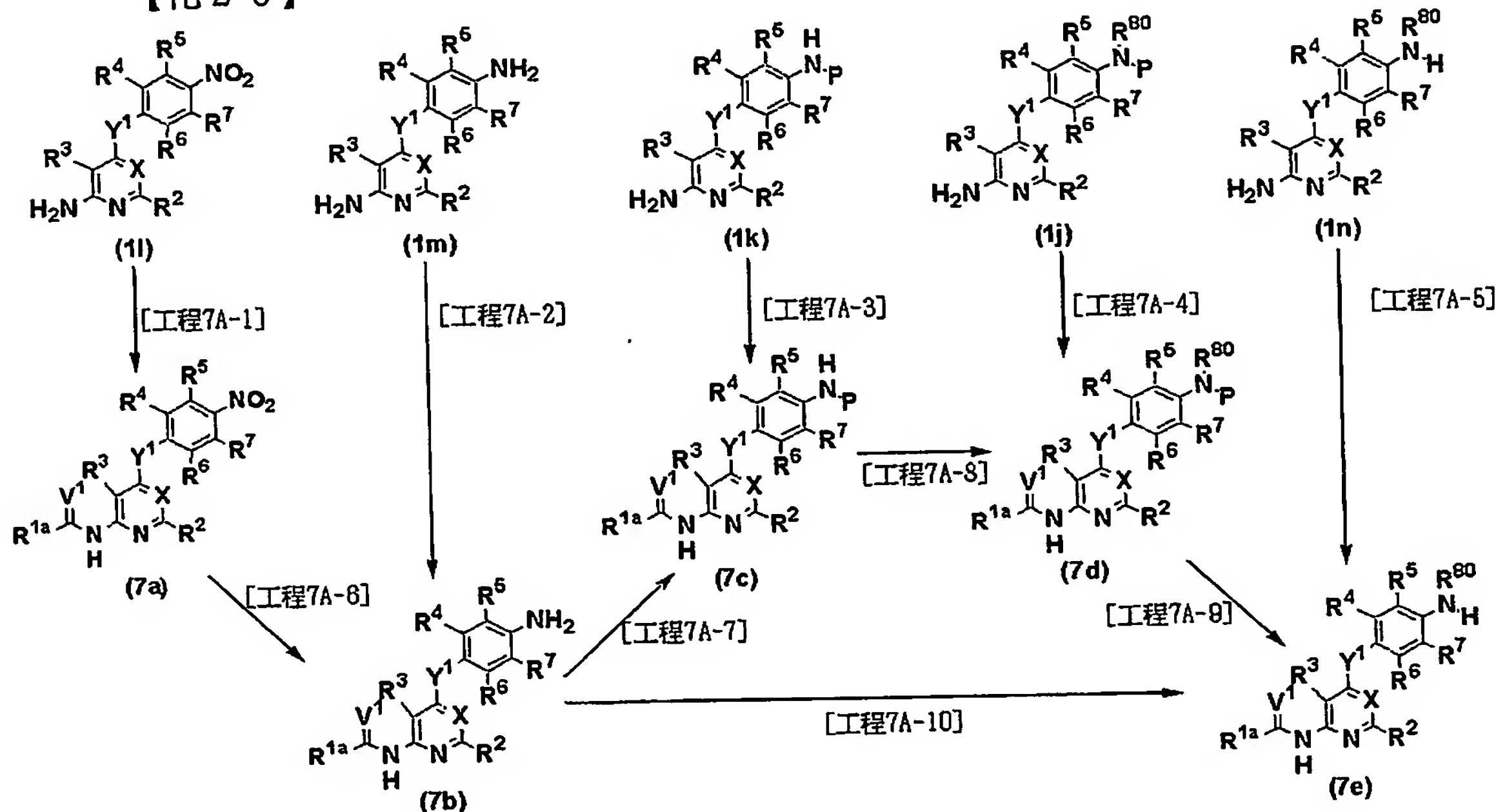
## 【0162】

(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

[製造方法7-A] 式(XII)で表される中間体のうち、 $R^1$ が $R^{1a}$ である中間体(7e)の製造方法

## 【0163】

## 【化26】



## 【0164】

(式中、 $R^{1a}$ は、3～10員非芳香族ヘテロ環式基(ただし、環を構成する原子中に窒素原子が必ず含まれ、かつ窒素原子から、結合手が出ているものに限る)または式-N $R^{11a}$  $R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、上記定義と同意義を意味する)で表される基( $R^{1a}$ は上記置換基群aまたは上記置換基群bから選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1a}$ 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。)を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程7A-1><工程7A-2><工程7A-3><工程7A-4><工程7A-5>

本工程は、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)からそれぞれ化合物(7a)、(7b)、(7c)、(7d)または(7e)を得る工程である。例えば、式Ar-OC(=O)-Clで表される化合物、式Ar-OC(=S)-Clで表される化合物などを用いて、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させる方法を用いることができる。あるいは、化合物(1l)、(1m)、(1k)、(1j)または(1n)にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体、チオウレア誘導体に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、上記工程後、 $R^{1a}$  上の置換基変換を行うため、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。具体的には例えば、化合物 (1 l)、(1 k) または (1 j) とケトンまたはアルデヒドを有するアミンとを反応させた後、さらにアミンとの還元的アミノ化反応により、 $R^{1a}$  上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いることができる。溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。あるいは、化合物 (1 l)、(1 k) または (1 j) とエステルを有するアミンとを反応させて得られる化合物のエステル部分を、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用いてアミド誘導体に変換することもできる。この際溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。縮合剤としては 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 7A-6>

本工程は、化合物 (7 a) の還元により、化合物 (7 b) を得る工程である。<工程 1A-11>と同様に行うことができる。

#### <工程 7A-7>

本工程は、化合物 (7 b) のアミノ基を保護し、化合物 (7 c) を得る工程である。<工程 1B-6>と同様に行うことができる。

#### <工程 7A-8>

本工程は、化合物 (7 c) のアルキル化により、化合物 (7 d) を得る工程である。<工程 1A-13>と同様に行うことができる。

#### <工程 7A-9>

本工程は、化合物 (7 d) の脱保護により、化合物 (7 e) を得る工程である。<工程 1A-5>と同様に行うことができる。

#### <工程 7A-10>

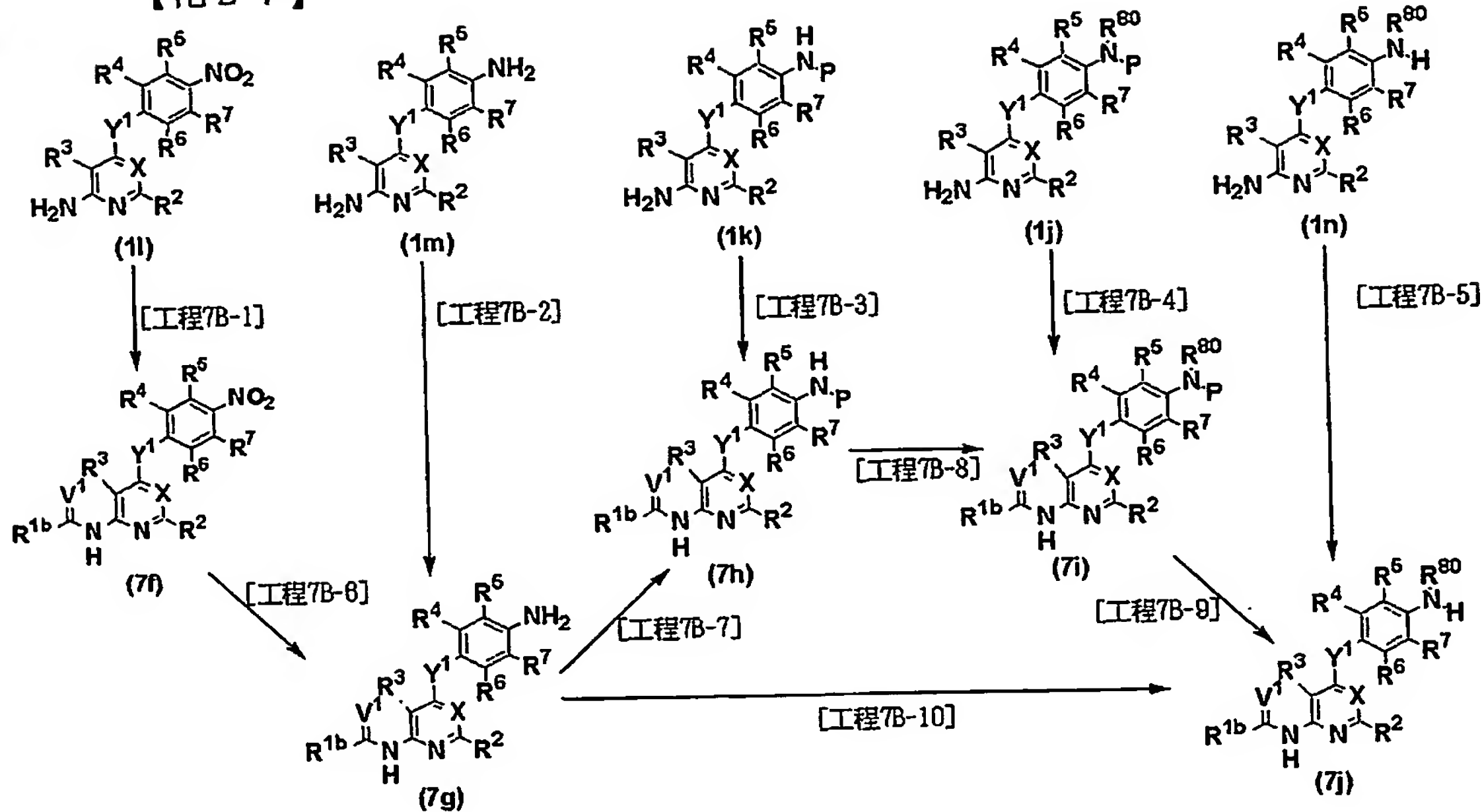
本工程は、化合物 (7 b) のアルキル化により、化合物 (7 e) を得る工程である。<工程 1A-12>と同様に行うことができる。

#### 【0165】

[製造方法 7-B] 式 (XII) で表される中間体のうち、 $R^1$  が  $R^{1b}$  である中間体 (7 j) の製造方法

#### 【0166】

## 【化 27】



## 【0167】

(式中、R<sup>1b</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル基、C<sub>6</sub> - 10 アリール基、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>6</sub> - 10 アリール C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、5 ~ 10 員ヘテロアリール基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基 (ただし、環を構成する炭素原子から、結合手が出ているものに限る)、5 ~ 10 員ヘテロアリール C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環 C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 (R<sup>1b</sup> は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、R<sup>1b</sup> 中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。) を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

<工程 7B-1><工程 7B-2><工程 7B-3><工程 7B-4><工程 7B-5>

本工程は、化合物 (1l)、(1m)、(1k)、(1j) または (1n) よりそれぞれ化合物 (7f)、(7g)、(7h)、(7i) または (7j) を得る工程である。具体的には、化合物 (1l)、(1m)、(1k)、(1j) または (1n) とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させる方法、あるいは化合物 (1l)、(1m)、(1k)、(1j) または (1n) とカルボン酸とを、例えば (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下、反応させる方法を用いることにより、化合物 (7f)、(7g)、(7h)、(7i) または (7j) を得ることができる。また、チオアミド誘導体を得るには、アミド誘導体合成後、ローソン試薬 (Org. Synth., 1990, VII, 372, J. Org. Chem., 1990, 55 (14), 4484) などを用いてチオアミド誘導体へ変換することもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1b</sup> 上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法 7-A] の<工程 7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。



## &lt;工程 7 B-6&gt;

本工程は、化合物 (7 f) の還元により、化合物 (7 g) を得る工程である。<工程 1 A-11>と同様に行うことができる。

## &lt;工程 7 B-7&gt;

本工程は、化合物 (7 g) のアミノ基を保護し、化合物 (7 h) を得る工程である。<工程 1 B-6>と同様に行うことができる。

## &lt;工程 7 B-8&gt;

本工程は、化合物 (7 h) のアルキル化により、化合物 (7 i) を得る工程である。<工程 1 A-13>と同様に行うことができる。

## &lt;工程 7 B-9&gt;

本工程は、化合物 (7 i) の脱保護により、化合物 (7 j) を得る工程である。<工程 1 A-5>と同様に行うことができる。

## &lt;工程 7 B-10&gt;

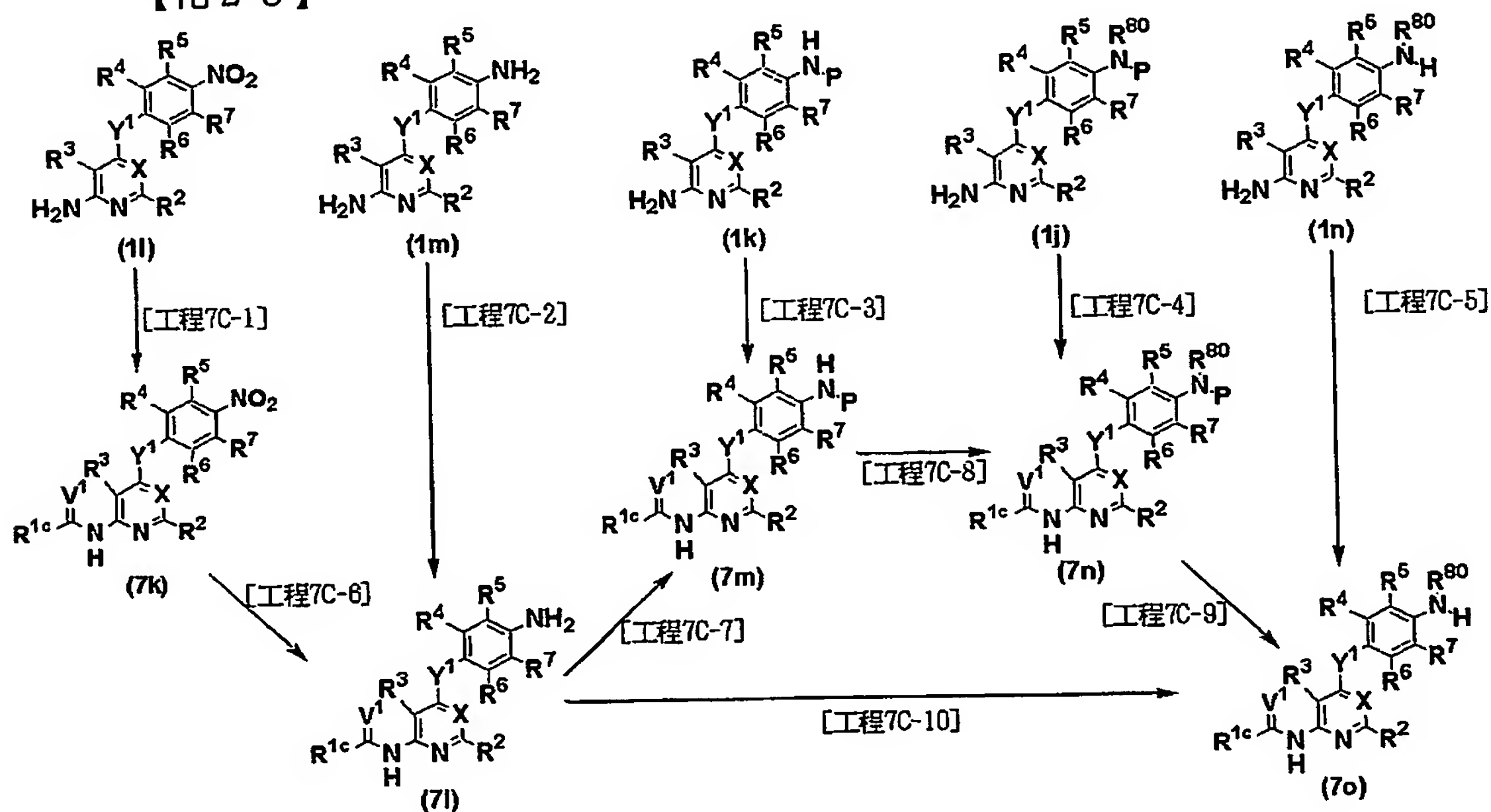
本工程は、化合物 (7 g) のアルキル化により、化合物 (7 j) を得る工程である。<工程 1 A-12>と同様に行うことができる。

## 【0168】

【製造方法 7-C】式 (XII) で表される中間体のうち、 $R^1$  が  $R^{1c}$  である中間体 (7 o) の製造方法

## 【0169】

## 【化 28】



## 【0170】

(式中、 $R^{1c}$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ基 ( $R^1$  は、上記置換基群 a または上記置換基群 b から選ばれる置換基を有していてもよい。なお、 $R^{1c}$  中の置換基として、水酸基または一級もしくは二級アミノ基が含まれる場合、これらの基が適切な保護基で保護されていてもよい。) を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

## 【0171】

<工程 7 C-1><工程 7 C-2><工程 7 C-3><工程 7 C-4><工程 7 C-5>

本工程は、化合物 (1l)、(1m)、(1k)、(1j) または (1n) からそれぞれ化合物 (7k)、(7l)、(7m)、(7n) または (7o) を得る工程である。化合物 (1l)、(1m)、(1k)、(1j) または (1n) とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル ジカーボネートなどと反応させて、化合物 (7k)、(7l)、(7m)、(7n) または (7o) を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭

酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

なお、上記工程後、R<sup>1c</sup>上の置換基変換を行うため、上記〔製造方法7-A〕の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを以後の適切な工程で適宜行うこともできる。

#### <工程7C-6>

本工程は、化合物(7k)の還元により、化合物(7l)を得る工程である。<工程1A-11>と同様に行うことができる。

#### <工程7C-7>

本工程は、化合物(7l)のアミノ基を保護し、化合物(7m)を得る工程である。<工程1B-6>と同様に行うことができる。

#### <工程7C-8>

本工程は、化合物(7m)のアルキル化により、化合物(7n)を得る工程である。<工程1A-13>と同様に行うことができる。

#### <工程7C-9>

本工程は、化合物(7n)の脱保護により、化合物(7o)を得る工程である。<工程1A-5>と同様に行うことができる。

#### <工程7C-10>

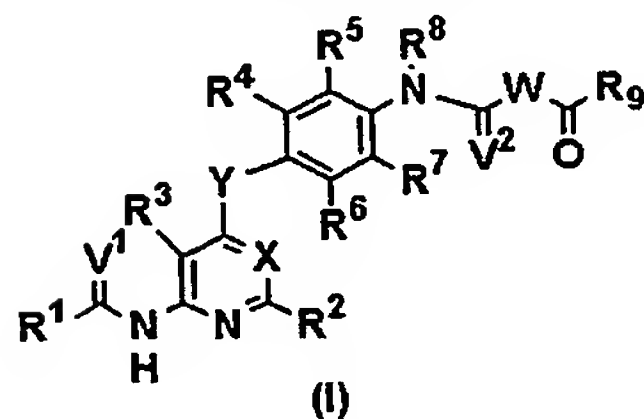
本工程は、化合物(7l)のアルキル化により、化合物(7o)を得る工程である。<工程1A-12>と同様に行うことができる。

#### 【0172】

〔製造方法8〕式(I)で表される本発明の化合物の製造方法

#### 【0173】

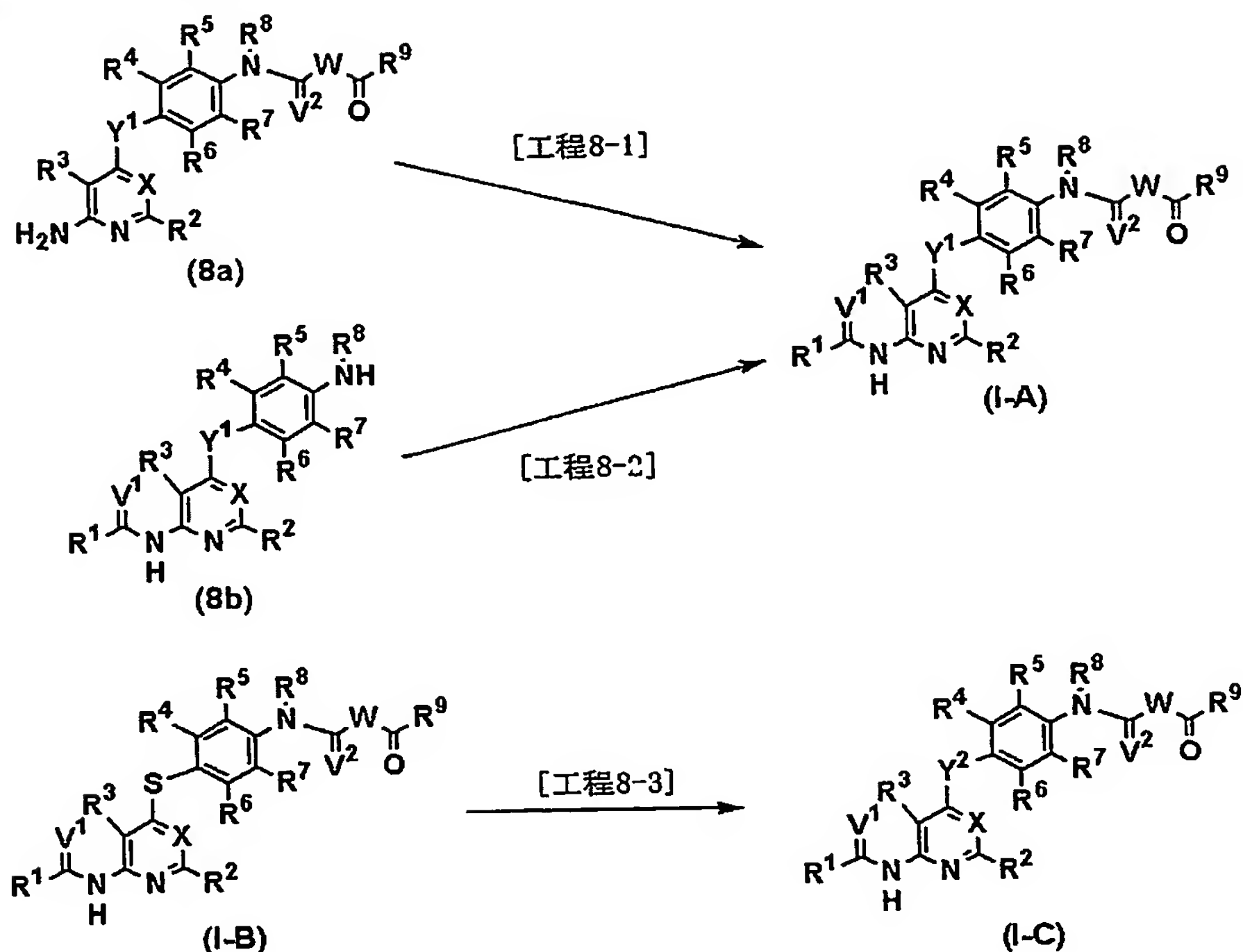
#### 【化29】



(式中、各記号は、上記定義と同意義を意味する。)

#### 【0174】

## 【化 30】



## 【0175】

(式中、Y<sup>2</sup> は、スルフィニル基またはスルホニル基を意味する。その他各記号は上記定義と同意義を意味する。)

## &lt;工程 8-1&gt;

本工程は、化合物 (8a)、すなわち上記中間体 (XI) から本発明の化合物 (I-A) を得る工程である。

1) R<sup>1</sup> または R<sup>9</sup> に一級または二級のアミノ基が含まれない場合

(方法1) 式 Ar-OC(=O)-Cl で表される化合物、式 Ar-OC(=S)-Cl で表される化合物などを用いて、化合物 (8a) をカルバミン酸エステルまたはカルバミン酸チオエステル誘導体とした後、アミンと反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。または、化合物 (8a) にカルバメート誘導体、チオカルバメート誘導体、イソシアネート誘導体、イソチオシアネート誘導体を反応させ、本発明の化合物 (I-A) に変換することもできる。溶媒としては、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法2) 化合物 (8a) とカルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、チオカルボン酸ハロゲン化物などを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。または、化合物 (8a) とカルボン酸とを、例えば (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどの縮合剤存在下反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を用いることもでき、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法3) 化合物 (8a) とクロル炭酸エステル、クロル炭酸チオエステル、ジアルキル

ジカーボネートなどとを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。塩基を用いることもでき、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

2)  $R^1$  または  $R^9$  に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいは  $Y^1$  が式 -NH- で表される基の場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。

3) また、これらの工程の後に、 $R^1$  または  $R^9$  上の置換基変換を行うため、上記 [製造方法 7-A] の <工程 7A-1> に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

#### <工程 8-2>

本工程は、化合物 (8b)、すなわち上記中間体 (XII) から本発明の化合物 (I-A) を得る工程である。

1)  $R^1$  または  $R^9$  に一級または二級のアミノ基が含まれない場合

(方法 1) 化合物 (8b) とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。反応系内に、カンファースルホン酸などの酸を加えることもできる。溶媒としては、トルエン-メタノール混合溶媒、トルエン-エタノール混合溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用できる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法 2) 化合物 (8b) とアシルイソシアネートとを反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用できる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法 3) 化合物 (8b) と化合物 (3n) の縮合反応により、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法 4) 化合物 (8b) を N-(クロロカルボニル) イソシアネートまたはフェニルイソシアネートホルメートと反応させ、ついでアミンと反応させて、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンなどの塩基を用いてもよい。溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

(方法 5) 化合物 (8b) と化合物 (6b) との反応により、本発明の化合物 (I-A) を得ることができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基を適宜用いてもよい。反応温度は 0℃ から加熱還流の温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

2)  $R^1$ 、 $R^9$  または  $R^{10}$  にアルコキシカルボニル基が含まれない場合

化合物 (8b) と化合物 (3k) とを縮合反応させた後、得られた化合物の  $R^{103}$  を脱保護し、次いでアミンまたはその塩との縮合反応を行うことにより、本発明の化合物 (



I-A)を得ることができる。

化合物(8b)と化合物(3k)との縮合反応では、縮合剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

R<sup>103</sup>の脱保護では、塩基を用いた加水分解反応などを用いることができる。

アミンまたはその塩との縮合反応では、カルボン酸とアミンの一般的な縮合反応を用いることができる。具体的には例えば、溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用い、縮合剤として、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートなどを用いることができる。トリエチルアミンなどの有機塩基を適宜用いることもできる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

3) R<sup>1</sup> または R<sup>9</sup> に水酸基または一級もしくは二級のアミノ基が含まれる場合、あるいは Y<sup>1</sup> が式-NH-で表される基の場合

これらの置換基を適宜保護した後に上記反応を行い、その後適宜脱保護することにより、本発明の化合物(I-A)を得ることができる。

4) また、これらの工程の後に、R<sup>1</sup> または R<sup>9</sup> 上の置換基変換を行うため、上記[製造方法7-A]の<工程7A-1>に記載の方法と同様に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜行うこともできる。

#### <工程8-3>

本工程は、本発明の化合物(I-B)を本発明の化合物(I-C)へ酸化する工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3-クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としては、メタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から30時間である。

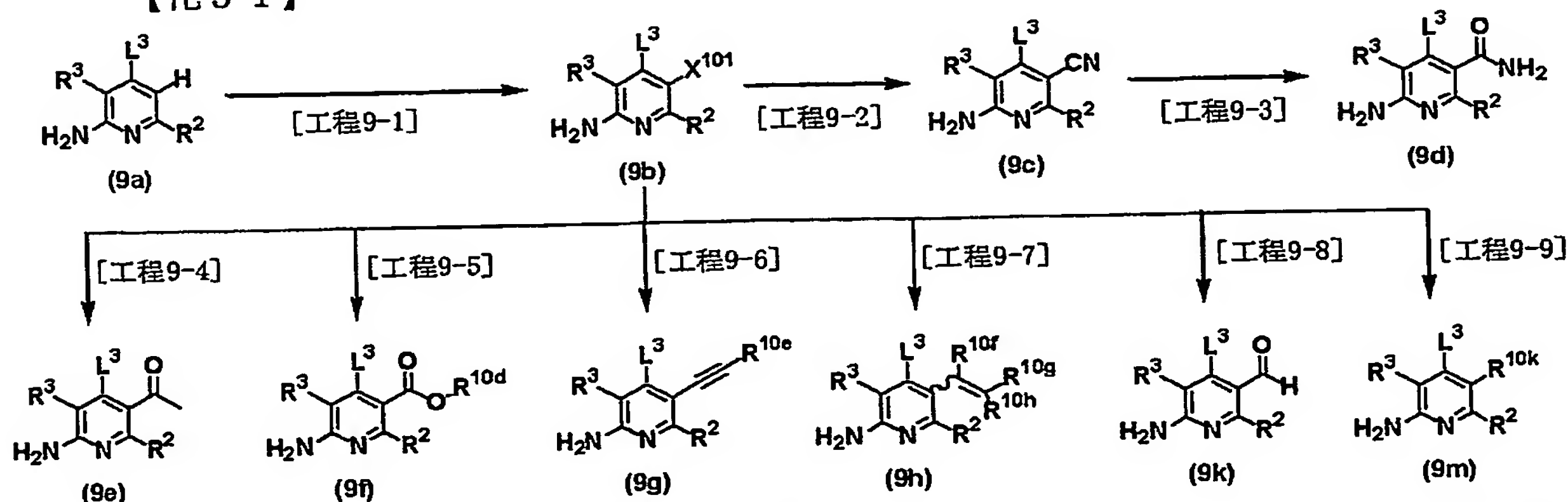
【0176】

[製造方法9]

上記中間体(1d)のうち、Xが式-C(R<sup>10b</sup>)=で表される基である場合の各中間体の製造方法

【0177】

【化31】



(式中、L<sup>3</sup> は塩素原子または臭素原子を意味する。X<sup>101</sup> は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。R<sup>10b</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基

、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基または式 $-CO-R^{12}$ （式中、 $R^{12}$  は、上記定義と同意義を意味する。）で表される基を意味する。 $R^{10d}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。 $R^{10e}$  は、水素原子または $C_1 - 4$  アルキル基を意味する。 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$  および  $R^{10h}$  は、同一または異なって水素原子または $C_1 - 4$  アルキル基を意味するが、 $R^{10f}$ 、 $R^{10g}$  および  $R^{10h}$  の炭素数の和は4以下である。 $R^{10k}$  は、 $C_1 - 6$  アルキル基を意味する。その他各記号は、上記定義と同意義を意味する。）

#### <工程9-1>

本工程は、化合物（9a）の5位をクロロ化、ブロモ化またはヨード化し、化合物（9b）を得る工程である。例えばヨウ素、N-ヨードスクシンイミド、臭素、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、アセトニトリルを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から48時間である。

#### <工程9-2>

本工程は、化合物（9b）の $X^{101}$ をシアノ基に変換し、化合物（9c）を得る工程である。シアノ化を行う際、 $L^3$ と $X^{101}$ の組み合わせとしては、 $L^3$ が塩素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 $L^3$ が臭素原子のときは $X^{101}$ はヨウ素原子が好ましい。例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒存在下、化合物（9b）に対して0.5当量から0.6当量のシアン化亜鉛、あるいは化合物（9b）に対して1.0当量から1.2当量のシアン化カリウムまたはトリメチルシリルシアニドを用いる。溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### <工程9-3>

本工程は、化合物（9c）から化合物（9d）を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基と過酸化水素水により加水分解する方法などを用いることができる。溶媒としてジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は0℃から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。また、Tetrahedron Lett., 41, 3747 (2000)に記載の、ポタシウム トリメチルシラノレート存在下、トルエン、テトラヒドロフランなどの溶媒中で加熱還流する方法なども用いることができる。反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-4>

本工程は、化合物（9b）から化合物（9e）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム触媒存在下、（1-エトキシビニル）トリブチルチンなどを反応させる方法を用いることができる。反応液中にリチウム クロライドなどの塩を添加しても良い。溶媒として、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53 (14), 5159 (1997)があげられる。

#### <工程9-5>

本工程は、化合物（9b）から化合物（9f）を得る工程である。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）などのパラジウム触媒存在下、一酸化炭素と式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコールを反応させる方法を用いることができる。反応液中にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を添加してもよい。溶媒として、式 $R^{10d}-OH$ で表されるアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。

。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。  
なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron Lett., 25 (51), 5939 (1984) があげられる。

#### <工程9-6>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9g)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とアセチレン誘導体を反応させることにより、化合物(9g)を得ることができる。反応系内に、トリエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基を添加してもよい。また、一価のハロゲン化銅を共存させてもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサントラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-7>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9h)を得る工程である。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、化合物(9b)とトリアルキルビニルチン誘導体を反応させることにより、化合物(9h)を得ることができる。反応系内に、ヘキサメチルホスホラミドなどを添加してもよい。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Tetrahedron, 53(14), 5159 (1997) があげられる。

#### <工程9-8>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9k)を得る工程である。Bull. Chem. Soc. Jpn., 67(8), 2329 (1994)に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒およびギ酸ナトリウム存在下、一酸化炭素を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

#### <工程9-9>

本工程は、化合物(9b)から化合物(9m)を得る工程である。J. Org. Chem., 2001, 66(20), 605に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、アルキルマグネシウムハライドと塩化亜鉛(II)より調製した試薬を反応させる方法などを用いることができる。溶媒として、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。また、Tetrahedron Lett. 1996, 37(14), 2409-2412に記載の、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒存在下、テトラアルキルチンを反応させる方法なども用いることができる。溶媒として、トルエンなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流の温度であり、反応時間は10分から60時間である。

なお、上記<工程9-1>から<工程9-9>と同様の反応は、[製造方法1]から[製造方法8]に記載した各種中間体からの、ピリジン5位(R<sup>10</sup>)の置換基変換反応においても適宜応用することができる。

#### 【0178】

「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニル



オキシ基、エタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；アセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基などがあげられる。

#### 【0179】

アミノ基の保護基としては、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換のアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換のベンジルオキシカルボニル基；例えばメチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばトリチル基、4-メトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基などの置換ベンジル基；例えばピバロイルオキシメチル基などのアルキルカルボニルオキシアルキル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばトリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などのアルキルシリルアルコキシアルキル基などをあげることができる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

#### 【0180】

水酸基の保護基としては、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのアルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、トリチル基などの置換または非置換のベンジル基；例えばアリル基などのアルケニル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基などがあげられる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

#### 【0181】

カルボキシ基の保護基としては、通常、有機合成上カルボキシ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、i-プロピル基、t-ブチル基、2-ヨードエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基などの置換または非置換のアルキル基；例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、i-ブトキシメチル基のようなアルコキシメチル基；例えばブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基などのアシルオキシメチル基；例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基などのアルコキシカルボニルオキシエチル基；例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基などの置換または非置換のベンジル基などをあげることができる。

これらの保護基の脱保護は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

#### 【0182】

なお、上記記載の保護基のほか、Greeneら著”Protective Groups in Organic Synthesis”、第2版、JOHN WILEY & SONS, INC.に記載の保護基を用いることもできる。

#### 【0183】

以上が本発明に係る化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明の化合物の製造における出発原料、各種試薬は、塩または水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、用いる溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特



に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。

#### 【0184】

本発明に係る化合物(I)が遊離体(フリー体)として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物(I)が化合物(I)の塩または水和物として得られる場合、前記の化合物(I)の遊離体に、常法に従って変換することができる。

#### 【0185】

本発明に係る化合物(I)および本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、光学異性体など)は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーなど)を用いることにより精製し、単離することができる。

#### 【0186】

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、上記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤などをあげることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

#### 【0187】

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどをあげることができ、

上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどをあげることができ、

上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカなどをあげることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムなどをあげることができ、

上記着色剤としては、例えば三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキなど、医薬品に添加することが許可されているものをあげることができ、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末などをあげることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどをあげることができ、

上記溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミドなどをあげることができ、

、  
上記懸濁化剤としては、上記界面活性剤のほか、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子をあげることができ、

上記等張化剤としては、例えばブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトールなどをあげることができ、

上記緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液をあげることができ、

上記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などをあげることができ、

上記抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどを挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものをあげることができる。

#### 【0188】

また、上記製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；例えば坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤をあげることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

本発明に係る化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.1mgないし10g（好ましくは1mgないし2g）、外用剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）、注射剤の場合には、0.01mgないし10g（好ましくは0.1mgないし2g）を1日に1回投与または2ないし4回に分けて使用する。

#### 【実施例】

##### 【0189】

本発明に係る化合物は、例えば、以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

##### 【0190】

製造例および実施例中、特に記載がない場合には、精製用シリカゲルとしてYMC SIL-60-400/230Wを用いた。

また、LC-MS精製条件として特記しない限りは、以下に記載の条件を用いた。

ODSカラム (Wakopak R Combi ODS Column, またはYMC Combi ODS-A)

Solvent A液 0.1%トリフルオロ酢酸-水、B液 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル

Flow Rate 30mL/min

Stop Time 10min

Gradient

0.00min A:99%, B:1%

8. 00 min A: 20%, B: 80%

8. 20 min A: 0%, B: 100%

【0191】

製造例 1 フェニルアセチルイソシアネート 0.5 Mヘキサン溶液

窒素雰囲気下、フェニルアセタミド (1.81 g, 13.4 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (150 mL) 懸濁液に、室温でオキザリル クロリド (3.51 mL, 40.2 mmol) を加え、110℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮し、ここにn-ヘキサン (26.8 mL) を加え、ソニケーションをかけた。この上清 (黄色溶液部分) を表題試薬として以後の反応に用いた。

【0192】

製造例 2 N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (5.00g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、トリエチルアミン (5.58ml)、4-フルオロアニリン (3.79ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと1N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (8.02g, 定量的) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 9.19 (1H, brs).

【0193】

製造例 3 N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド

N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (8.02g) をエタノール (80ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (3.19g) を加えて3時間30分間撹拌した。反応液に1N塩酸 (84ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (7.06g, 94%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

【0194】

製造例 4 N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル

窒素雰囲気下、クロロカルボニルアセティック アシド メチルエステル (1.00g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.12ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.82ml) を氷冷水浴下に加え、室温に昇温して3時間40分間撹拌した。トリエチルアミン (0.56ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.39ml) を追加し、室温にて一晩撹拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて3時間撹拌した。トリエチルアミン (0.25ml)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.17ml) を追加し、室温にて1時間20分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと1N塩酸で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.14g, 68.4%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.82-6.94 (2H, m), 8.18-8.29 (1H, m), 9.42 (1H, brs).

【0195】

製造例 5 N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)マロニック アシド メチルエステル (1.14g) をエタ



ノール (10ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (417mg) を加えて3時間30分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (20ml) を加え、エタノールを減圧留去した。残渣を塩析下、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.01g, 94.5%) を淡紫色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.33 (1H, brs), 3.40-3.48 (2H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.45 (1H, m), 7.85-8.00 (1H, m), 9.98 (1H, s).

#### 【0196】

##### 製造例 6 N-(4-フルオロベンジル) オキサリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、4-フルオロベンジルアミン (1.252g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.6ml)、エチル クロロオキサレート (1.4ml) を滴下し、室温にて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製することにより表記化合物 (1.851g, 82%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.01-7.07 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, br).

#### 【0197】

##### 製造例 7 N-(4-フルオロベンジル) オキサリック アシド

N-(4-フルオロベンジル) オキサラミド エチルエステル (1.85g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて30分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 (10ml) を加えた後、メタノールを減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.346g, 83%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.51 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.57 (1H, br).

#### 【0198】

##### 製造例 8 N-(2-フェニルエチル) オキサリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、2-フェニルエチルアミン (970mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル クロロオキサレート (1.0ml) を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物 (1.83g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.88 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, br), 7.19-7.35 (5H, m).

#### 【0199】

##### 製造例 9 N-(2-フェニルエチル) オキサリック アシド

N-(2-フェニルエチル) オキサラミド エチルエステル 粗生成物 (1.83g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に 1 N 塩酸 (50ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:5, 60ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.327g) を白色粉末として得た。

#### 【0200】



製造例 10 N-(3-フェニルプロピル) オキサリック アシド エチルエステル

窒素雰囲気下、3-フェニルプロピルアミン (1.14ml) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (1.87ml)、エチル クロロオキサレート (1.0ml) を滴下し、室温にて40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、1 N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表記化合物粗生成物 (2.06g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.92 (2H, quint,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, br), 7.17-7.32 (5H, m).

## 【0201】

製造例 11 N-(3-フェニルプロピル) オキサリック アシド

N-(3-フェニルプロピル) オキサラミド エチルエステル粗精製物 (2.06g) をメタノール (20ml) - 水 (5ml) に溶解させ、水酸化リチウム-水和物 (671mg) を加えて室温にて1時間攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣に1 N塩酸 (50ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:5, 60ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (1.579g) を白色粉末として得た。

## 【0202】

製造例 12 N-(4-フルオロフェニル) -ジフルオロマロニック アシド

ジエチル ジフルオロマロネート (196mg) をトルエン (2ml) に溶解させ、4-フルオロアニリン (0.1ml) を加えて一晩加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、1 N塩酸 (2.5 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた褐色個体の残渣 (188mg) をエタノール (2ml) - 水 (0.5ml) に溶解させ、室温にて水酸化リチウム-水和物 (42mg) を加えて1時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、酢酸エチルと水で分配した。水層に1 N塩酸 (1.5ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル) -ジフルオロマロニック アシド粗生成物 (116mg) を白色粉末として得た。

## 【0203】

製造例 13 N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン

N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン (10.0 mL) とトリエチルアミン (10.0 mL) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、氷冷下クロロギ酸メチル (5.15 mL) を滴下した。室温で30分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を再度酢酸エチル (200 mL) に溶解し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、淡黄色油状物 (8.90 g, ESI-MS ( $m/z$ ): 189) を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (200 mL) に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (2.00 g, 0.826 mmol) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを室温で15分間攪拌後、65℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (2.0 mL)、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL)、水 (10.0 mL) を加え、氷浴中1時間攪拌した。不溶物をろ別、テトラヒドロフランで洗浄し、ろ液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (9.2 g, 72.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (6H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.65 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.51 (4H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 145 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

## 【0204】

製造例 14 メチル-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] アミン

1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジン (1.50 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.53 mL) を加え、氷冷攪拌下、クロロギ酸メチル (0.

811 ml) を滴下した。室温で 18 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。さらに水層を減圧濃縮し、ここで得られた残渣にテトラヒドロフラン (10 mL) を加え、不溶物をろ別した。ろ液を先の残渣と合わせて減圧濃縮し、残渣 (549 mg) を得た。この残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム (107 mg) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、これを 30 分間室温で攪拌し、さらに 65 °C で 2 時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、水 (0.11 mL)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.11 mL)、水 (0.55 mL) を順次加え、氷浴中 1 時間攪拌した。不溶物をろ別、ろ物をテトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物の粗体 (1.63 g, 26.3 %) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 172 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

#### 【0205】

##### 製造例 15 2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (8.00g) を N-メチルピロリドン (65ml) に溶解させ、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (19.55g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (43.36ml) を加えて 160 °C にて 41 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出後、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (3.02g, 20%) を乳白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.52 (2H, brs), 6.05 (1H, d, J=1.6Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05-8.15 (2H, m).

#### 【0206】

##### 製造例 16 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (2.71g) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.27ml)、クロロギ酸フェニル (2.05ml) を滴下した後、室温にて 25 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (5.00g) を得た。この粗生成物をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解させ、ピロリジン (3.64ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 1 : 4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (2.927g, 78%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.12 (1H, brs), 7.27-7.33 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07-8.15 (3H, m).

#### 【0207】

##### 製造例 17 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (2.927g) にエタノール (100ml) - 水 (20ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (3.0g)、塩化アンモニウム (6.0g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) を加えて攪拌した。不

溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (2.378g, 89%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.45 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.50-6.60 (2H, m), 6.96 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0208】

製造例 18 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (187mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (4ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.2 ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて20分間攪拌した。この反応液にさらにN, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (609mg) を室温にて加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にメタノール (10ml) -テトラヒドロフラン (10ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製することにより、表記化合物 (214mg, 71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 4.03-4.10 (2H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.96 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, brs), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0209】

製造例 19 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (249mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.2 ml)、クロロギ酸フェニル (0.19ml) を滴下した後、室温にて15分間攪拌した。この反応液に2Mジメチルアミン-メタノール溶液 (4.0ml) を加えて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (219mg, 68%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.05-8.16 (3H, m).

#### 【0210】

製造例 20 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (218mg) にエタノール (20ml) -水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (250mg)、塩化アンモニウム (500mg) を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた。結晶をろ取、通気乾燥することにより、表記化合物 (180mg, 91%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (6H, s), 3.77 (2H, br), 6.40-6.60 (3H, m),



6.96 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz).

### 【0211】

製造例 21 4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(メチルアミノ) カルボニルアミノ] ピリジン

2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (374mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.314ml)、クロロギ酸フェニル (0.282ml) を滴下した後、室温にて10分間攪拌した。この反応液に2Mメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (7.5ml) を加えて2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (1028mg) をエタノール (20ml) -N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) -水 (5ml) に溶解させ、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1.0g) を加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルと水で洗浄した。ろ液の有機層を分取して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 3 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (321.7mg, 2工程78%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.91 (3H, d, J=4.4Hz), 3.79 (2H, brs), 6.16 (1H, m), 6.40-6.60 (3H, m), 6.93 (1H, t, J=8.8Hz), 7.68 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J=6.0Hz), 9.14 (1H, brs).

### 【0212】

製造例 22 2-アミノ-4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン

2-アミノ-4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン (1.246g) をメタノール (20ml) -テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (1.0g) を加え、系内を水素置換して6日間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮して表記化合物 (1.182g, 定量的) を褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (2H, brs), 4.37 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.43 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 6.93 (1H, t, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

### 【0213】

製造例 23 N- (4-フルオロフェニル) -N' - [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、2-アミノ-4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン (1.14g) をN, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (986mg)、トリエチルアミン (0.697ml)、(1H-1, 2, 3-ヘンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2.21g) を室温にて加え、23時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1: 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製することにより表記化合物 (937mg, 47%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.4Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.00-7.30 (4H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 7.94 (1H, d, J=5.6Hz), 8.54 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

### 【0214】



製造例 24 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (124.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.105ml)、クロロギ酸フェニル (0.094ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (1.25ml) に溶解させ、4-ヒドロキシピペリジン (253mg) を室温にて加えて 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 1:4 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (169mg, 90%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.36 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.08-8.20 (3H, m).

【0215】

製造例 25 2-アミノ-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ]ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (30ml) に 2-フェニルアセチル クロリド (0.481ml) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (707mg) を加え、同温で 1.5 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、トルエン (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて 25 分間攪拌した。トルエン層 (12ml) を 2-アミノ-4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン (400mg) / エタノール (10ml) 溶液に室温にて加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させ、ヘキサン (50ml) で希釈してろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (298mg, 41%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.75 (2H, s), 4.43 (2H, brs), 5.95 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.29 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.47 (6H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, brs), 12.43 (1H, brs)

【0216】

製造例 26 N-(3-フルオロ-4-[2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ]フェニル)マロニックアシドベンジルエステル

窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (350mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、マロニックアシド モノベンジルエステル (51.0mg)、トリエチルアミン (0.463ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.47g) を 50℃にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 1:4) により精製することにより表記化合物 (545.7mg, 定量的) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (4H, m), 3.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.06-7.26 (3H, m), 7.32-7.46 (5H, m), 7.62-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.38 (1H, brs).

【0217】

製造例 27 N-(3-フルオロ-4-[2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ]フェニル)マロニックアシド

N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシドベンジルエステル (546mg) をテトラヒドロフラン (15ml) - メタノール (15ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (354.4mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 3.00-3.80 (7H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.28-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 1.3\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=0.4, 5.6\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

#### 【0218】

製造例 28 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、室温でトリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、室温で N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.467ml) を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (245mg, 75.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.98 (5H, m), 4.09-4.22 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.26-7.35 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.13-8.19 (2H, m).

#### 【0219】

製造例 29 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (243mg) をテトラヒドロフラン (6ml) - メタノール (6ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (128mg) を加え、系内を水素置換して 3時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製し、減圧濃縮することにより表記化合物 (175mg, 78.0%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.98-2.18 (2H, m), 2.20-2.38 (3H, m), 2.82-3.02 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.08-4.26 (1H, m), 6.45 (1H, dd,  $J=3.2, 8.4\text{Hz}$ ), 6.47-6.66 (2H, m), 6.97 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, brs), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0220】

製造例 30 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (300 mg, 1.2 mmol) と トリエチルアミン (0.335 mL, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.226 mL, 1.8 mmol) を滴下し、0.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL)、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol) を加え、室温で 4時間 45分攪拌した。反応液に酢酸エチル (150ml) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過し、減圧濃縮することにより表記化合物 (175mg, 78.0%) を淡黄色粉末として得た。

Fuji Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=3:1~1:1)し、黄色油状物として表記化合物 (503 mg, 100 %) を得た。

ESI-MS (m/z): 420 [M+H]<sup>+</sup>.

【0221】

製造例 3 1 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチルウレア

1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチルウレア (503 mg, 1.20 mmol) のメタノール (40 ml) -テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、黄色油状物として表記化合物 (467 mg, 85.6 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.68 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.29 (2H, m), 5.43 (2H, m), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s).

【0222】

製造例 3 2 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.61 mmol) とトリエチルアミン (0.455 mL, 3.26 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.307 mL, 2.45 mmol) を滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、N, N-ジエチル-1, 3-プロパンジアミン (606 mg, 4.2 mmol) を加え、室温で 1 時間 45 分攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 ml) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル) により精製することにより、淡黄色油状物として表記化合物 (653 mg, 83.8 %) を得た。

ESI-MS (m/z): 406 [M+H]<sup>+</sup>.

【0223】

製造例 3 3 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア

1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イル] ウレア (547 mg, 1.35 mmol) のメタノール (40 ml) -テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 12 時間攪拌した。触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) により精製し、黄色油状物として表記化合物 (316 mg, 62.3 %) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.0 Hz), 3.14 (2H, m), 5.45 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.11 (1H, m), 9.08 (1H, s).

【0224】

製造例 3 4 1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -3- [ (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

4-フルオロフェニル酢酸 (169 mg, 1.1 mmol) を塩化チオニル (651 mg, 5.48 mmol) に溶解し、100 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (213 mg, 2.19 mmol)



)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(160 mg, 0.912 mmol)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を水(50 mL)と酢酸エチル(100 mL)で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製し、淡黄色粉末として表記化合物(84.6 mg, 28%)を得た。

ESI-MS (m/z): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0225】

製造例 35 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(300 mg, 1.2 mmol)とトリエチルアミン(0.335 mL, 2.4 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、氷浴攪拌下クロギ酸フェニル(0.226 mL, 1.8 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)、1-メチルピペラジン(537  $\mu$ L, 4.84 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150 mL)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製し、淡黄色油状物として表記化合物(450 mg, 75.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 2.43 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.06-8.13 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 376 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0226】

製造例 36 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(339 mg, 0.903 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に10%パラジウム炭素(100 mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、黄色油状物として表記化合物(196 mg, 62.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.30 (3H, s), 2.41 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 6.43 (1H, ddd, J=1.2, 2.4, 8.8 Hz), 6.47-6.51 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=5.6 Hz).

#### 【0227】

製造例 37 t-ブチル 4-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル]ピペラジン-1-カルボキシレート

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(400 mg, 1.61 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(16 mL)溶液に、Boc-イソニペコチン酸(554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン(0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.07 g, 2.42 mmol)を加え、室温で6.5時間攪拌した。Boc-イソニペコチン酸(554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン(0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.07 g, 2.42 mmol)を追加し、室温で3時間攪拌した。さらにBoc-イソニペコチン酸(554 mg, 2.42 mmol)、トリエチルアミン(0.673 mL, 4.83 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(1.07 g, 2.42 mmol)を追加し、室温で3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル(150 mL)



1)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) に付し、黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS (m/z): 461 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0228】

製造例 38    t-ブチル    4- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル    4- [4- (2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート粗体 (548 mg) のメタノール (50 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia BW-300、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル) に付し、原料と目的物の混合物を得た。この混合物を再度メタノール (50 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、黄色油状物として表記化合物 (185 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.74 (2H, m), 4.14 (2H, m), 6.45 (1H, ddd, J=1.4, 2.4, 8.4 Hz), 6.51 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.88 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.67 (1H, brs).

#### 【0229】

製造例 39    t-ブチル    4- {4- [2-フルオロ- (3-フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イルカルバモイル} ピペリジン-1-カルボキシレート

t-ブチル    4- [4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルカルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.232 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート 0.5 Mヘキサン溶液 (1.9 mL, 0.93 mmol、製造例 1)を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL)と飽和炭酸水素ナトリウム水 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、黄色油状物として標題化合物 (60 mg, 43.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.44 (9H, s), 1.62-1.73 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.76 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.41 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J=2.8, 11.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.71 (1H, s).

#### 【0230】

製造例 40    t-ブチル    4- (4- {2-フルオロ-4- [3- (4-フルオロフェニル) アセチルチオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -3- [ (4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (84.6 mg, 0.204 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、Boc-イソニペコチン酸 (93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (180 mg, 0.408 mmol) を加え、室温で88時間攪拌した。Boc-イソニペコチン酸 (93.5 mg, 0.408 mmol)、トリエチルアミン (0.0853 mL, 0.612 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (180 mg, 0.40

8 mmol) を追加し、室温で 32.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml)、テトラヒドロフラン (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えて分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJII Silysia BW-300, ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) に付し、淡黄色油状物として表記化合物の粗体 (548 mg) を得た。

ESI-MS ( $m/z$ ): 648  $[M+Na]^+$ .

#### 【0231】

##### 製造例 4 1 2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) をジメチルスルホキシド (30ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (6.94g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (14ml) を加えて 160℃ にて 6 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (574mg, 11%) を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.53 (2H, br), 6.04 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.30 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 【0232】

##### 製造例 4 2 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-アミノ-4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン (574mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.602ml)、クロロギ酸フェニル (0.542ml) を滴下した後、室温にて 10 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (1.272g) を得た。この粗生成物 (637.3mg) をテトラヒドロフラン (6.5ml) に溶解させ、ピロリジン (1.06ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製することにより、表記化合物 (227mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (2H, br), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, brs), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0233】

##### 製造例 4 3 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(フェノキシカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物 (634.8mg) をテトラヒドロフラン (6.5ml) に溶解させ、モルホリン (0.942ml) を室温にて加えて一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (500mg)、塩化アンモニウム (1g) を加えて 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し

、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製することにより、表記化合物（283.3mg）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.40-3.80 (10H, m), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.95-6.99 (2H, m), 7.55 (1H, brs), 8.02 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

#### 【0234】

#### 製造例 44 4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン

4-アミノ-6-クロロピリミジン (648mg) を  $\text{N, N}$ -ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、2-クロロ-4-ニトロフェノール (1.736g)、 $\text{N, N}$ -ジイソプロピルエチルアミン (3.48ml) を加えて  $160^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (230mg, 17%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.00 (2H, br), 6.10 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ).

#### 【0235】

#### 製造例 45 4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン

窒素雰囲気下、4-アミノ-6-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (230mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.24ml)、クロロギ酸フェニル (0.216ml) を滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。ピロリジン (0.507ml) を加えてさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (20ml) - 水 (5ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (400mg)、塩化アンモニウム (800mg) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1)、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4～酢酸エチル）により精製し、表記化合物 (145.5mg, 51%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.90-2.05 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 3.70 (2H, brs), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, brs), 7.60 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ).

#### 【0236】

#### 製造例 46 4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

反応容器に 2-アミノ-4-クロロピリジン (5.0 g)、 $\text{N}$ -メチルピロリドン (40 ml)、2-ヒドロキシ-5-ニトロトルエン (11.9 g)、ジイソプロピルエチルアミン (20.1 g) を入れ、窒素雰囲気下、 $150^\circ\text{C}$  で 5 日間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン (200 ml) を加えて分配した。水層をジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml  $\times$  2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。析出した固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。固体をジエチルエーテル：酢酸エチル＝1：1 で洗浄後、通気乾燥し、黄色固体として表記化合物 (4.36 g, 45.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (3H, s), 5.89 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.04 (2H, brs), 6.19 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=5.6$



Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8, 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.8 Hz).

ESI-MS (m/z): 246 [M+H]<sup>+</sup>.

【0237】

製造例 47 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g, 4.08 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml, 8.16 mmol) を加え、氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml) を滴下し、1時間撹拌した。氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル (0.252 ml) を追加し、さらに30分間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (18.9 ml)、モルホリン (1.42 ml) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (150 ml)-水 (100 ml) で分配した。水層を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1で抽出後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、無色固体として表記化合物 (772 mg, 52.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.54 (4H, m), 6.67 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, s), 9.38 (1H, s).

【0238】

製造例 48 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アンモニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90℃で20分間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液の不溶物をろ別し、ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチル:テトラヒドロフラン=1:1 (200 ml)-水 (100ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (5 ml) を加えて懸濁させた後、ジエチルエーテル (30 ml) を加えて希釈した。固体をろ取し、通気乾燥し、無色粉末として表記化合物 (184 mg, 26.1 %) を得た。母液を濃縮した残渣にジエチルエーテル (30 ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより、さらに淡黄色粉末として表記化合物 (207 mg, 29.3 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.54 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.48 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s).

【0239】

製造例 49 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.14 ml) を加え、氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル (0.768 ml, 6.12 mmol) を滴下し、1.5時間撹拌した。氷浴撹拌下クロロギ酸フェニル (0.252 ml) を追加し、0.5時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml)、ピロリジン (1.36 ml) を加え、室温で0.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (150 ml) と水 (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル) で精製し、淡黄色固体として表記化合物 (988 mg, 70.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.35 (4H, m), 6.66 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.32 (1H, m), 9.31 (1H, s).

【0240】

製造例 50 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (775 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (505 mg)、塩化アンモニウム (967 mg)、水 (10 ml) を加え、90℃で30分間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ別した。ろ物を水、N,N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (10 ml) を加え、室温に放置した。固体が析出した後、ここにジエチルエーテル (30 ml) 加え、室温で2時間撹拌した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、粉末として表記化合物 (467 mg, 66.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 1.94 (3H, s), 3.34 (4H, m), 5.01 (2H, m), 6.42-6.45 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

【0241】

製造例 51 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア

4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミンとトリエチルアミン (500 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) に、氷浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.384 ml, 4.08 mmol) を滴下し、0.5時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にジメチルホルムアミド (20 ml)、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン (1.28 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (150 ml) と水 (100 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (794 mg, 96.9 %) を得た。

ESI-MS (m/z): 402 [M+H]<sup>+</sup>.

【0242】

製造例 52 1-[4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (794 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に電解鉄粉 (442 mg)、塩化アンモニウム (847 mg)、水 (10 ml) を加え、90℃で1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製し、表題化合物 (110 mg, 15 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.12 (2H, m), 5.03 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.22 (1H, brs), 9.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 372 [M+H]<sup>+</sup>.

【0243】

製造例 53 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-

3-エチルウレア

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (707mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (15ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.523ml)、クロロギ酸フェニル (0.470ml) を滴下した後、徐々に室温まで攪拌下に昇温した。6 時間後、反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) により精製し、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-フェノキシカルボニルアミノピリジン (920mg) を粗精製物として得た。この粗精製物を N, N-ジメチルホルムアミド (9ml) に溶解させ、2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (4.5ml) を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル (5 : 1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (298mg, 32%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.37 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.8Hz), 7.98 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, brs).

【0244】製造例 54 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.348ml)、クロロギ酸フェニル (0.313ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液にピロリジン (2ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル (5 : 1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (232mg, 35%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.00 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.01 (1H, brs), 7.04 (1H, d, J=2.8Hz), 7.67 (1H, d, J=2.0Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

【0245】製造例 55 1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-ジエチルウレア

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩攪拌した。この反応液に N, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、N, N-ジエチルアミン (0.5ml) を加えて、さらに一日攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1 : 1) を加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (121.5mg, 36%) を白色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (6H, t, J=6.8Hz), 3.36 (4H, q, J=6.8Hz), 4.01 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.85 (1H, dd,



J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.12 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

【0246】

製造例 56 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して一晩撹拌した。この反応液に N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)、モルホリン (0.5ml) を加えて、さらに一日撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて懸濁させた後、溶媒留去した。残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (172mg, 49%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.49-3.51 (4H, m), 3.72-3.80 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.49 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 6.86 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.58 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m).

【0247】

製造例 57 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (236mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸フェニル (0.188ml) を滴下した後、室温にて 1.5 時間撹拌した。この反応液に N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)、1-メチルピペラジン (0.555ml) を加えて、さらに一日撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) により精製して表記化合物 (234mg, 65%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 4.02 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.8Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz).

【0248】

製造例 58 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-{1-[(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ}ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン (471mg) を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を加え、2.5 時間撹拌した。トリエチルアミン (0.523ml)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (573mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1106mg) を追加し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=2:1) により精製後、残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (644mg)

g, 72%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 4.03 (2H, brs), 4.10-4.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, brs), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0249】

製造例 59 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- { [1- (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {1- [ (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (447mg) に室温にて0.11Mフェニルアセチルイソチオシアネート-アセトニトリル溶液 (47ml) を加え、一晚攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) により精製し、残渣を減圧乾燥することにより、表記化合物 (527mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.00-4.30 (2H, m), 6.23 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.87 (1H, m), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

#### 【0250】

製造例 60 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

WO 02/32872 に開示された2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (235.7mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.21ml)、クロロギ酸エチル (0.143ml) を滴下した後、室温にて9時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) により精製して4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- (ビスエトキシカルボニル) アミノピリジン (190mg, 50%) を無色油状物として得た。この4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- (ビスエトキシカルボニル) アミノピリジン (190mg) をエタノール (5ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を室温にて加えて15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:2) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (121mg, 79%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, brs), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, brs).

#### 【0251】

製造例 61 1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3-シクロプロピルウレア

WO 02/32872 に開示された2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (236mg) とシクロプロピルアミンから製造例 53 に準じた手法により表記化合物 (146mg, 46%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.40-0.60 (2H, m), 0.70-0.80 (2H, m), 2.71 (1H, m), 4.05 (2H, brs), 6.46 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.70-7.00 (4H, m), 7.03 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (1H, m), 7.96 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0252】

製造例 6 2 1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -  
3- [2- (N, N-ジエチルアミノ) エチル] ウレア

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (236mg) と 2- (N, N-ジエチルアミノ) エチルアミンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (154.7mg, 41%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (6H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.58 (4H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, m), 3.42 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 6.43 (1H, m), 6.70-7.25 (5H, m), 7.97 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, brs).

【0253】

製造例 6 3 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- [4- (ピロリジン-1  
-イル) ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ] ピリジン

WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (236mg) と 4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジンから製造例 5 3 に準じた手法により表記化合物 (137.8mg, 33%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.40-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.97 (2H, m), 4.01 (2H, brs), 6.47 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

【0254】

製造例 6 4 4- (4- {3-クロロ-4- [2- (4-フルオロフェニルカルバモイル  
) アセチルアミノ] フェノキシ} ピリジン-2-イルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -2- {1- [(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (196mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニックアシド (260mg)、トリエチルアミン (0.184ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (584mg) を 50℃ にて加えて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3 ~ 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (234.1mg, 85.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.07 (2H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.85-6.98 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, brs), 9.67 (1H, s), 9.92 (1H, s).

【0255】

製造例 6 5 ピロリジン-1-カルボチオイック アシド [4- (4-アミノ-3-クロ  
ロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド

窒素雰囲気下、WO 02/32872 に開示された 2-アミノ-4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.185ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.184ml) を滴下した後、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.074ml)、クロロチオギ酸フェニル (0.073ml) を追加した後、室温にて 40 分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.530ml) を加え、一晚攪拌した。ピロリジン (0.530ml) を追加し、1 時間攪拌した。さらに反応液を 40℃ に昇温して 35 分間攪拌後、50℃ に昇温させ、2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ



マトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (73.2mg, 19.8%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.80-2.30 (4H, m), 3.62 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.02 (2H, m), 6.14 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.23 (1H, m).

#### 【0256】

製造例 66 1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- (3-モルホリン-4-イルプロピル) ウレア

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で4時間45分攪拌した。氷冷下に、トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加し、40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3- (モルホリン-4-イル) プロピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取、酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物 (359 mg, 0.884 mmol, 27.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.59 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.32 (4H, m), 3.15 (2H, dd,  $J=6.4, 6.4\text{ Hz}$ ), 3.56 (4H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 5.36-5.39 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=2.4, 5.6\text{ Hz}$ ), 6.82-6.89 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, brs), 9.06 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0257】

製造例 67 1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- [3- (1-メチルピペラジン-4-イル) プロピル] ウレア

4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (750 mg, 3.18 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.444 mL, 4.77 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.399 mL, 4.77 mmol) を滴下し、室温で4時間45分攪拌した。トリエチルアミン (0.222 mL)、クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を追加し、40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン (0.111 mL)、クロロギ酸フェニル (0.100 mL) を追加し、室温で40分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、3- (1-メチルピペラジン-4-イル) プロピルアミン (2.32 mL, 15.9 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (20 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI silysia NH, 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1~20:3) により精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI silysia NH, ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1~20:3) で精製し、無色粉末として表記化合物 (691 mg, 1.65 mmol, 51.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.45 (10H, m), 3.13 (2H, m), 5.38 (2H, m), 6.47 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.82-6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, s).

#### 【0258】

製造例 68 ピペリジン-1-カルボン酸 [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ)

）ピリジン-2-イル] アミド

4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イルアミン（750 mg, 3.18 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン（0.444 mL）、クロロギ酸フェニル（0.399 mL）を追加して15分間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド（6.0 mL）、ピペリジン（1.5 mL）を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、N, N-ジメチルホルムアミド（4.0 mL）、ピペリジン（1.0 mL）を加え、室温で36時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：2～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁した。固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物（462 mg, 1.33 mmol, 41.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.38 (4H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd,  $J=2.2, 5.6$  Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.05 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0259】**製造例 69 アゼチジン-1-カルボン酸 [4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル] アミド

4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イルアミン（750 mg, 3.18 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で5時間攪拌した。氷冷下にトリエチルアミン（0.222 mL）、クロロギ酸フェニル（0.200 mL）を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.111 mL）、クロロギ酸フェニル（0.100 mL）を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）、アゼチジン塩酸塩（1.49 g, 15.9 mmol）、トリエチルアミン（2.66 mL, 19.1 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）と水（20 mL）、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝20：1～10：1）で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表記化合物（492 mg, 1.54 mmol, 48.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.12 (2H, m), 3.93 (4H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.37 (2H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.8$  Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.99 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0260】**製造例 70 1- [4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イル] -3-（3-ジエチルアミノプロピル）ウレア

4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）ピリジン-2-イルアミン（750 mg, 3.18 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.444 mL, 4.77 mmol）を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル（0.399 mL, 4.77 mmol）を滴下し、室温で5時間攪拌した。トリエチルアミン（0.222 mL）、クロロギ酸フェニル（0.200 mL）を追加して40分間攪拌した。さらにトリエチルアミン（0.111 mL）、クロロギ酸フェニル（0.100 mL）を追加して30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）、3-（ジエチルアミノ）プロピルアミン（2.49 mL, 15.9 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 mL）と水（20 mL）、さらに飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣を減圧乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (645 mg, 1.65 mmol, 51.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.38 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.43 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.14 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd,  $J=2.2, 6.0$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.19 (1H, brs), 9.07 (1H, s).

## 【0261】

製造例 7 1 4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

## 【0262】

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.50 g, 19.4 mmol) の  $N$ -メチルピロリドン (20 mL) 溶液に、3-メチル-4-ニトロフェノール (5.94 g, 38.8 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (13.5 mL, 77.5 mmol) を加え、窒素雰囲気下  $150^\circ\text{C}$  で攪拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル (150 mL) - 1  $N$  水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/2 ~ 酢酸エチル/酢酸エチル/メタノール=20/1) により精製することにより、褐色固体として表記化合物 (1.64 g, 34.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (3H, s), 5.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.07 (2H, brs), 6.23 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 246  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0263】

製造例 7 2 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (53 mg, 2.26 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 mmol) を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に  $N, N$ -ジメチルホルムアミド (8.0 mL)、モルホリン (0.786 mL, 9.02 mmol) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 mL) に溶解し、電解鉄粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/1 ~ 酢酸エチル/酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、褐色油状物として表記化合物 (283 mg, 38.1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.13 (1H, s).

## 【0264】

製造例 7 3 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

窒素雰囲気下、4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (53 mg, 2.26 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.471 mL, 3.38 mmol) を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.424 mL, 3.38 mmol) を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に  $N, N$ -ジメチルホルムアミド (8.0 mL)、ピロリジン (0.753 mL, 9.02 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫



酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (20 mL) に溶解し、電解鉄粉 (505 mg, 9.04 mmol)、塩化アンモニウム (967 mg, 18.1 mmol)、水 (5 mL) を加え、80℃で2時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、オレンジ色粉末として表記化合物 (277 mg, 39.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.30 (4H, m), 4.85 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.63-6.70 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.54 (1H, s).

【0265】

製造例 74 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.64 g, 6.69 mmol) のメタノール (75 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で14.5時間撹拌した。触媒をろ別した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1) で精製し、褐色固体として表記化合物 (765 mg, 53.1 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.14 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 4.47 (2H, brs), 5.87 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=6.0 Hz).

【0266】

製造例 75 N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (765 mg, 3.55 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (770 mg, 3.91 mmol)、トリエチルアミン (0.544 mL, 3.91 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.73 g, 3.91 mmol) を加え、室温で13時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (200ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80ml) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=20/1~10/1) に付した。粗精製物にエタノール (0.5 mL)、ジエチルエーテル (10ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (805 mg, 57.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 3.52 (2H, s), 5.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.94 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.62 (1H, s), 10.26 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>.

【0267】

製造例 76 4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.0 g, 15.6 mmol) のN-メチルピロリドン (16 mL) 溶液に、5-ヒドロキシ-2-ニトロベンゾトリアゾリド (4.85 g, 23.4 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (8.15 mL, 46.8 mmol) を加え、窒素雰囲気下150℃で62時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液中のジイソプロピルエチルアミンを減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル: テトラヒドロフラン=1:1 (300 mL) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) で分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン/酢酸エチル=1/2~酢酸エチル~酢酸エチル/メタ

ノール= 20/1) で精製した。粗精製物をさらにシリカゲルろ過(Fuji Silysia NH)に付した。ろ液を濃縮して得られた固体をジエチルエーテル:ヘキサン=1:1に懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、褐色固体として表記化合物 (760 mg, 16.3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.05 (1H, s), 6.15 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).

【0268】

製造例 77 4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン

4-(4-ニトロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (400 mg, 1.34 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (146 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として表記化合物 (201 mg, 55.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.27 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.19 (1H, m), 6.74 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=6.0$  Hz).

【0269】

製造例 78 N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (201 mg, 0.747 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (221 mg, 1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.156 mL, 1.12 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (496 mg, 1.12 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) により精製し、褐色油状物として表記化合物 (335 mg, 17.6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.58 (2H, s), 4.71 (2H, brs), 5.95 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.28 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.93 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.27 (1H, s), 9.68 (1H, s).

【0270】

製造例 79 1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (15.71g) をN, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) に溶解させ、60℃にて炭酸カリウム (16.59g)、ベンジルブロミド (14.27mL) を加えて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣 (35.09g) をメタノール (200mL) に溶解させ、炭酸カリウム (27.64g) を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣にジエチルエーテル (200mL) を加えて攪拌した。析出した結晶をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色結晶として表記化合物 (21.10g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.93 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 8.00 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).

【0271】

製造例 80 4-アミノ-3-メトキシフェノール

1-ベンジルオキシ-3-メトキシ-4-ニトロベンゼン (11.0g) をテトラヒドロフラ

ン (100ml) - メタノール (100ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (5.0g) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、褐色粉末として表記化合物 (5.88g、定量的) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.82 (3H, s), 6.27 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4Hz), 6.59 (1H, d, J=8.0Hz).

## 【0272】

## 製造例 81 2-アミノ-4-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)ピリジン

4-アミノ-3-メトキシフェノール (5.88g) をジメチルスルホキシド (80ml) に攪拌下に溶解させ、窒素気流下に60%水素化ナトリウム (1.6g) を徐々に加えた。20分間攪拌後、2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57g) を加えて160℃にて8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.56g, 34%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77 (2H, br), 3.83 (3H, s), 4.34 (2H, br), 5.91 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.52-6.56 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J=0.4, 8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz).

## 【0273】

## 製造例 82 2-アミノ-4-{3-メトキシ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.198ml) をアセトニトリル (10ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (292mg) を加え、同温で3.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-アミノ-4-(4-アミノ-3-メトキシフェノキシ)ピリジン (231.3mg) を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製することにより表記化合物 (158mg, 39%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.71 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.13 (2H, br), 5.86 (1H, d, J=2.4Hz), 6.25 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30-7.45 (6H, m), 7.70 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=6.0Hz), 8.35 (1H, d, J=8.8Hz).

## 【0274】

## 製造例 83 ベンジル N-(4-アミノフェニル)カルバメート

窒素雰囲気下、1, 4-ジアミノベンゼン (1.081g) をテトラヒドロフラン (50ml) に攪拌下に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.01ml)、クロロギ酸ベンジル (1.71ml) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。7時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (1.093g, 45%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.56 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.45 (1H, brs), 6.60-6.70 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m).

## 【0275】

## 製造例 84 ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート



6-アミノ-4-クロロピリミジン (259mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に溶解させ、ベンジル N-(4-アミノフェニル) カルバメート (533mg)、2 N 塩酸 (2ml) を加えて 120℃ にて一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (313.1mg, 47%) を乳白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.59 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 5.72 (1H, m), 6.53 (1H, brs), 6.69 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (7H, m), 8.20 (1H, s).

#### 【0276】

製造例 85 ベンジル N-[4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノピリミジン-4-イルアミノ] フェニル] カルバメート

ベンジル N-[4-(6-アミノピリミジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート (313mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.78ml)、クロロギ酸フェニル (0.35ml) を滴下した後、室温にて 30 分間撹拌した。この反応液にピロリジン (1.0ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製することにより、表記化合物 (210mg, 52%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.28-7.47 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=1.2Hz).

#### 【0277】

製造例 86 4-(4-アミノフェニルアミノ)-6-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

ベンジル N-[4-[6-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノピリミジン-4-イルアミノ] フェニル] カルバメート (210mg) をテトラヒドロフラン (5ml)-メタノール (5ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して 5 時間撹拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、テトラヒドロフラン、エタノールで順次洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン-酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (103mg, 71%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.68-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, s), 8.24 (1H, s).

#### 【0278】

製造例 87 ベンジル N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ) フェニル] カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン (257mg) を 2-エトキシエタノール (10ml) に溶解させ、ベンジル N-(4-アミノフェニル) カルバメート (533mg)、ピリジン ヒドロクロリド (462mg) を加えて 120℃ にて一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95: 5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取り、通気乾燥することにより、表記化合物 (321.5mg, 48%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.28 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 5.76 (1H, s), 5.95 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.66 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (7H, m), 7.79 (1H, d, J=6.0Hz).

## 【0279】

製造例 88 4-(4-アミノフェニルアミノ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

ベンジル N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)フェニル]カルバメート (321mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.803ml)、クロロギ酸フェニル (0.36ml) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。この反応液にピロリジン (0.8ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えて、室温でさらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣 (950mg) をジメチルスルホキシド (5.0ml) に溶解させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて100℃にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5) により精製することにより、表記化合物 (116mg, 41%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-2.00 (4H, m), 3.40-3.50 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.31 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.90 (1H, brs), 6.99-7.03 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=6.0Hz).

## 【0280】

製造例 89 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン

2-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.736g) をジメチルスルホキシド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (400mg) を加え20分間攪拌した。その後、4-アミノ-6-クロロピリミジン (648mg) を加えて100℃にて45分間攪拌した。反応液を120℃まで加温し1時間25分攪拌した。その後、反応液を140℃まで加温し一晩攪拌した。室温まで冷却後、反応液に1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:2) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (7ml) -ヘキサン (3.5ml) を加え懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (201mg, 16.0%) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.02 (1H, m), 7.06 (2H, brs), 7.60 (1H, dd, J=8.0, 8.8Hz), 8.04 (1H, m), 8.10-8.19 (1H, m), 8.30 (1H, dd, J=2, 10Hz).

## 【0281】

製造例 90 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.112ml)、クロロギ酸フェニル (0.100ml) を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応液にピロリジン (0.313ml) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=2:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (96.6mg, 69.5%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.02 (4H, m), 3.51 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=1.2Hz), 8.07-8.15 (2H, m), 8.32 (1H, m).

## 【0282】

製造例 9 1 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (610mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (610mg)、塩化アンモニウム (1.20g) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した後、不溶物をセライトを通してろ別した。ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (495mg, 88.6%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.99 (4H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, m), 6.43 (1H, m), 6.44-6.53 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.37 (1H, s).

## 【0283】

製造例 9 2 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (89mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.099ml)、クロロギ酸フェニル (0.089ml) を滴下した後、室温で45分間攪拌した。反応液にモルホリン (0.249ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (80.2mg, 62.0%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.55 (4H, m), 3.77 (4H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 8.06-8.16 (2H, m), 8.33 (1H, m).

## 【0284】

製造例 9 3 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (107mg) にエタノール (5ml) - 水 (1ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (110mg)、塩化アンモニウム (220mg) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (82.4mg, 85.2%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.52 (4H, m), 3.74 (6H, m), 6.42-6.48 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.37 (1H, m).

## 【0285】

製造例 9 4 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (300mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (5ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.335ml)、クロロギ酸フェニル (0.301ml) を滴下した後、室温にて45分間攪拌した。反応液にピペリジン (0.446ml) を加え、室温で45分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽



和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、1 N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝3:2）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物（275.4mg, 63.5%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54-1.76 (4H, m), 3.50 (6H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.06-8.16 (2H, m), 8.32 (1H, s).

【0286】

製造例 95 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド

ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル] アミド (273mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (275mg)、塩化アンモニウム (550mg) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ物を酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:1～1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより、表記化合物 (235.8mg, 94.1%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (6H, m), 3.47 (4H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, dd,  $J=2, 12\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, brs), 7.56 (1H, m), 8.36 (1H, m).

【0287】

製造例 96 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (500mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.418ml)、クロロギ酸フェニル (0.376ml) を滴下した後、室温で1時間10分攪拌した。氷水浴冷却下、トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を追加して30分間攪拌した。トリエチルアミン (0.139ml)、クロロギ酸フェニル (0.125ml) を更に追加して30分間攪拌した。反応液に2 Mジメチルアミン (メタノール溶液) (5.0ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (378.9mg, 59.0%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (6H, s), 7.41 (2H, m), 7.77 (1H, brs), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, brs).

【0288】

製造例 97 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア (227mg) にエタノール (15ml) - 水 (3ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (230mg)、塩化アンモニウム (460mg) を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1:3）により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル (4ml) - ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表記化合物 (172mg, 83.4%) を

淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (6H, m), 3.74 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.60 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

#### 【0289】

実施例 98 N- [4- [6- [3, 3-ジメチルウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル] マロニック アシド ベンジルエステル

窒素雰囲気下、3- [6- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1, 1-ジメチルウレア (92.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (184.0mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (419mg) を 50℃ にて加えて、同温で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1~1: 5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (119.4mg, 80.8%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (6H, s), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.12-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (6H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd,  $J=2, 12\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 9.32 (1H, brs).

#### 【0290】

製造例 99 N- [4- [6- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル] マロニック アシド

N- [4- [6- [3, 3-ジメチルウレイド] ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル] マロニック アシド ベンジルエステル (119mg) をテトラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に 10% パラジウム炭素 (54mg) を加え、系内を水素置換して 1 時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1: 1) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (76.8mg, 79.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.94 (6H, s), 3.17 (1H, brs), 3.18-3.54 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.36 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 9.56 (1H, brs), 10.6 (1H, brs).

#### 【0291】

製造例 100 N- (3-フルオロ-4- [6- [(ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル) マロニック アシド ベンジルエステル

窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [6- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (290mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、マロニック アシド モノベンジルエステル (534mg)、トリエチルアミン (0.383ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.22g) を 50℃ にて加え 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1~1: 2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (523.7mg, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39 (4H, m), 7.68 (2H, m), 8.02 (1H, brs), 8.34 (1H,

m), 9.33 (1H, brs).

【0292】

製造例 101 N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド

N-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド ベンジルエステル (430mg) をテトラヒドロフラン (13ml) -メタノール (13ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (191mg) を加え、系内を水素置換して30分間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (361.5mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.10-3.50 (7H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.74 (1H, m), 8.39 (1H, m), 9.40 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

【0293】

製造例 102 [1, 4'] ビペリジニル-1'-カルボキシリックアシド [6-(4-ニトロ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (40mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.045ml)、クロロギ酸フェニル (0.040ml) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (108mg) を加えて10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:2) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (43.9mg, 61.7%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36-1.82 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.52 (5H, m), 2.94 (2H, m), 4.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.11 (2H, m), 8.32 (1H, m).

【0294】

製造例 103 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (50mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (3ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.056ml)、クロロギ酸フェニル (0.050ml) を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (123mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗精製物として得た。この粗精製物 (86mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (43mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (53.5mg, 66.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.31 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.14



(1H, m), 2.47 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.97 (2H, m), 5.30-5.42 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=8.8Hz), 7.23 (1H, m), 8.37 (1H, m), 9.75 (1H, brs).

## 【0295】

製造例 104 3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレア

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (200mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (8ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.336ml)、クロロギ酸フェニル (0.302ml) を室温で滴下した後、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.300ml) を加え、室温で一晩攪拌した。N-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (0.200ml) を追加した後、室温で1日攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1) により精製した。溶媒を減圧濃縮することにより 3-[4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレアを粗精製物として得た。この粗精製物 (357mg) をテトラヒドロフラン (8ml)-メタノール (8ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (170mg) を加え、系内を水素置換して2時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (2:1) を加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (91.0mg、27.3%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=6.0Hz), 2.50 (2H, brs), 2.66 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.0Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 6.39-6.53 (3H, m), 6.95 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=1.2, 5.6Hz), 9.30 (1H, brs).

## 【0296】

製造例 105 [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシド フェニルエステル

窒素雰囲気下、6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (400mg) をテトラヒドロフラン (16ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.669ml)、クロロギ酸フェニル (0.602ml) を加えた後、反応液を室温まで昇温させて10分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (20ml)、飽和食塩水 (20ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (4ml)-ヘキサン (4ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表記化合物 (396mg, 66.8%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.14-7.25 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=1.2Hz), 8.06-8.18 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=0.8Hz), 8.93 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) (neg.): 369 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0297】

製造例 106 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペラジン-4-イル)ウレア

[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル(200mg)をテトラヒドロフラン(16ml)に溶解させた。攪拌下に1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.236ml)を加え、20分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア粗生成物(218mg)を得た。この粗生成物(218mg)をメタノール(5ml)-テトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(115mg)を加え、系内を水素置換して3時間攪拌した。触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル(2ml)-ヘキサン(4ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより、表題化合物(91.0mg, 45%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.56-1.74 (2H, m), 1.80 (2H, ddd,  $J=3.6, 12, 12.4$  Hz), 2.07 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.86-3.00 (5H, m), 3.74 (2H, brs), 4.18 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.61 (1H, m), 8.34 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0298】

##### 製造例 107 4-アミノ-3-フルオロフェノール

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(20 g)のエタノール(200 mL)-テトラヒドロフラン(125 mL)溶液に10%パラジウム炭素(6.0 g)を加え、水素雰囲気下室温で4.5時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、淡黄色固体として表記化合物(16.1 g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.38 (2H, m), 6.34 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.59 (1H, dd,  $J=8.4, 10.4$  Hz), 8.78 (1H, s).

#### 【0299】

製造例 108 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン  
窒素気流下、水素化ナトリウム(1.1 g)をジメチルスルホキシド(60 mL)に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-クロロ-2-ピリジナミン(2.9 g)、ついで4-アミノ-3-フルオロフェノール(3.6 g, 28 mmol)を加え、窒素気流下、150℃で9時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に10%アンモニア水(150 mL)と酢酸エチル(350 mL)を加えて分配した。有機層を10%アンモニア水(150 mL)で2回洗浄した。あわせた水層を酢酸エチル(150 mL)で再抽出した。あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水(100 mL)で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。粗精製画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色固体として表題化合物(1.3g, 26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.11 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.87 (2H, s), 6.09 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.69 (1H, m), 6.80 (1H, dd,  $J=8.8, 10.0$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J=4.4, 11.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 220  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0300】

##### 製造例 109 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン(500 mg)のテトラヒドロフラン(23 mL)溶液にトリエチルアミン(0.318 mL)を加えた。氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.357 mL, 2.28 mmol)を加え、窒素雰囲気下1時間20分攪拌した

。反応液を減圧下濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、モルホリン (0.994 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。得られた固体に酢酸エチル: ジエチルエーテル (1 : 10) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表記化合物 (48 mg, 6.3 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.16 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.74 (1H, ddd, J=2.4, 9.4, 9.4 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.4, 9.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 12.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.19 (1H, s).

### 【0301】

製造例 110 ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.223 mL) を加え、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル (0.200 mL) を加え、窒素雰囲気下2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣に室温でN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、ピロリジン (0.667 mL) を加え、室温で21時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、紫色油状物として表記化合物 (94 mg, 13 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 5.15 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 6.81 (1H, m), 6.92 (1H, dd, J=2.2, 12.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.61 (1H, s).

### 【0302】

製造例 111 メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート

塩化チオニル (500 mL) を室温で攪拌し、ピコリン酸 (200 g) を徐々に加えた。窒素雰囲気下、反応液を85℃で20分間攪拌した。さらに100℃で157時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、塩化チオニルを減圧留去した。氷冷下、残渣にメタノール (500 mL) をゆっくりと加えた。氷冷浴中1時間攪拌した後、室温で17.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 2 : 1 (1.0 L) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (500 mL) で2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にヘキサン (200 mL)、ジエチルエーテル (40 mL) を加えて、室温で13時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ろ物をヘキサン (100 mL)-ジエチルエーテル (20 mL) 混合溶媒で2回洗浄した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色固体として表記化合物 (182 mg, 65.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.99 (3H, s), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2 Hz).

### 【0303】

製造例 112 メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (200 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (202 mg)、クロロベンゼン (0.6 mL) の混合物を、窒素雰囲気下120℃で2時間20分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、固化した反応混合物を少量のN, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出



液;ヘキサン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1)に付した。目的物画分を濃縮し、淡黄色固体として表記化合物(94 mg, 27.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.89 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=1.6, 5.6$  Hz), 7.58 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.29 (1H, m), 8.72 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

#### 【0304】

製造例 113 メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (200mg) のメタノール (40 mL) 溶液に 10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、室温で 4.5 時間攪拌した。触媒をろ別、メタノールで洗浄し、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル)で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (181 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.98 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

#### 【0305】

製造例 114 メチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (179 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (202 mg, 1.02 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (453 mg, 1.02 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で 21 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡褐色粉末として表題化合物 (96.3 mg, 31.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.59 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=5.0, 8.8$  Hz), 8.09 (1H, m), 8.61 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.14 (1H, s), 10.26 (1H, s).

#### 【0306】

製造例 115 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-カルボキシレート (96.3 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、水 (0.50 mL)、水酸化リチウム-水和物 (15.7 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL)-テトラヒドロフラン (100 mL) を加えた後、分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後した。溶媒留去して得られた固体をヘキサンに懸濁させてろ取した。ろ物を通気乾燥し、淡黄色固体として表記化合物の粗体 (99.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.60 (2H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.37 (2H, dd,  $J=2.4, 11.4$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.2, 9.2$  Hz), 8.09 (1H, m), 8.60 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.15 (1H, s), 10.27 (1H, s).

#### 【0307】

製造例 116-1 2-(トリメチルシリル)エチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-イ

## ル)カルバメート

製造例 116-2 N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセトアミノ]}フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸 (93.2 mg, 0.218 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0759 mL, 0.545 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (0.0344 mL, 0.240 mmol) を加えた。室温でジフェニルホスホリルアジド (0.0517 mL, 0.240 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で 30 分間、110℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル 4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]}フェノキシ}ピリジン-2-イル)カルバメート (製造例 116-1) (24.0 mg, 20.3%) と N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (製造例 116-2) (31.2 mg, 35.9%) をそれぞれ得た。

(製造例 116-1)  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.02 (9H, s), 0.99-1.03 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=1.6, 6.0$  Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.98 (2H, dd,  $J=4.4, 4.8$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.25 (1H, brs), 9.43 (1H, brs).

(製造例 116-2)  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.61 (2H, s), 4.65 (2H, brs), 5.95 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.26 (1H, dd,  $J=2.2, 6.0$  Hz), 6.29-6.88 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.49 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=9.0, 9.0$  Hz), 9.34 (1H, s), 9.49 (1H, s).

## 【0308】

製造例 116-2 の別途合成法を以下に記載する。

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (189 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (424 mg) を加え、室温で撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和食塩水 (80 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出後、あわせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色結晶として表題化合物 (182 mg, 66.1%) を得た。

## 【0309】

製造例 117 メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート

メチル 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-カルボキシレート (851 mg) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に水酸化パラジウム (309 mg、パラジウムとして 20% 含有) を加え、水素雰囲気下室温で 2.5 時間撹拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を液量約 20 mL まで減圧下に濃縮した。ここに水 (15 mL)、アセトン (30 mL)、炭酸ナトリウム (771 mg) を加え、氷冷浴中で撹拌した。ここに塩化ベンジルオキシカルボニル (0.449 mL) を滴下し、室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (200 mL) と飽和食塩水 (100 mL) を加えて分配した。水層を酢酸エチル (50 mL×2) で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル

)で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色結晶として表記化合物(738 mg, 64 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=2.4, 5.4$  Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 6.40 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.20 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.4$  Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 419  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 【0310】

製造例 118 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸

メチル 4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (1.02 g) をエタノール (25 mL)-メタノール (50 mL)-N, N-ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 混合溶媒に溶解させ、水 (7.5 mL) を加えた。室温で攪拌下、ここに水酸化リチウム-水和物 (185 mg) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (30 mL) を加えた後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL)-テトラヒドロフラン (100 mL) 混合溶媒を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をジエチルエーテル (20 mL)-ヘキサン (20 mL) 混合溶媒に懸濁させた。固体をろ取り、ろ物を通気乾燥することにより、淡褐色固体として表記化合物 (846 mg, 86.1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.18 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.24-7.46 (8H, m), 7.75 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.59 (1H, s).

### 【0311】

製造例 119-1 ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート

製造例 119-2 2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート

4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (2.85 g) の N-メチルピロリドン (30 mL) 溶液にトリエチルアミン (2.59 mL), 2-(トリメチルシリル)エタノール (1.28 mL) を加え、さらにジフェニルホスホリルアジド (2.59 mL) を加えた。窒素雰囲気下、室温で 1 時間、90 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 1 ~ 1: 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20: 1 ~ 10: 1) で精製した。二つの目的物画分をそれぞれ濃縮した。黄色固体として 2-(トリメチルシリル)エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバメート (製造例 119-2; 747 mg, 20.2 %), 褐色固体として ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] カルバメート (製造例 119-1; 618 mg, 23.5 %) を得た。

製造例 119-2;

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.06 (9H, m), 1.03 (2H, m), 4.24 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.66-6.93 (3H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.61 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.15 (1H, m).

ESI-MS: 520  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

製造例 119-1;

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.49 (2H, m), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.26 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.94 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.10 (1H, m).

ESI-MS: 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0312】

製造例 120 ベンジル {4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イル]



ルオキシ] - 2-フルオロフェニル] カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] カルバメート (163 mg, 0.461 mmol) のテトラヒドロフラン (4.50 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.128 mL, 0.918 mmol) を加え、クロロギ酸フェニル (0.0872 mL, 0.695 mmol) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (188 mg, 2.31 mmol)、トリエチルアミン (0.386 mL) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 20:1) で精製し、淡黄色粉末として目的物 (165 mg, 47.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0$ , 6.0 Hz), 6.87-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 447  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 【0313】

製造例 121 1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] - 3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア

2-(トリメチルシリル) エチル [4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバメート (222 mg) のテトラヒドロフラン (7.0 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (71.2 mg) を入れ、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ物をメタノール (5.0 mL) で洗浄した。別容器に、4-フルオロフェニル酢酸 (103 mg)、塩化チオニル (0.448 mL) を加え、90℃で 30 分間攪拌し、これを減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解させ、チオシアン酸カリウム (130 mg, 1.34 mmol) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。この反応液を、室温で、先のろ液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン (5.0 mL) に溶解させた後、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.891 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) を追加し、室温で 30 分間攪拌した。さらに 1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.5 mL) を追加し、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製し、淡黄色油状物として目的物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, m), 6.02 (1H, dd,  $J=0.4$ , 2.0 Hz), 6.31 (1H, dd,  $J=2.0$ , 5.8 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=0.4$ , 5.8 Hz), 8.26 (1H, m), 8.98 (1H, brs), 12.30 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0314】

製造例 121 の別途合成法を以下に記載する。

4-フルオロフェニル酢酸 (482 mg) を塩化チオニル (1.09 mL) に溶解し、60℃で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、塩化チオニル (1.09 mL) を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣をアセトニトリル (34.2 mL) に溶解し、チオシアン酸カリウム (607 mg) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (500 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物の粗体 (945 mg, 粗収率 42.9 %) を得た。この粗体 (220 mg) にエタノール (0.5 ml) - ジエチルエーテル (2.5 ml) を加え、結晶を析出させた。これをろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡褐色結晶として表記化合物 (42 mg) を得た。

### 【0315】

製造例 122 1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -3-フェニルアセチルチオウレア

2- (トリメチルシリル) エチル [4- (4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] カルバメート (200 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 10 % パラジウム炭素 (85.6 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を 20 mL になるまで濃縮した。別容器に、2-フェニルアセチル クロリド (0.0862 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液、チオシアン酸カリウム (117 mg) を加え、窒素雰囲気下、60 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。ここに、先の濃縮したろ液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル) で精製し、淡黄色油状物 (250 mg) を得た。この淡黄色油状物をテトラヒドロフラン (0.80 mL) に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。1 M テトラブチルアンモニウム フロリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.804 mL) を追加して、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2 ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製し、無色粉末として表記化合物 (58.9 mg, 37 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75 (2H, s), 4.83 (2H, brs), 6.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.87 (1H, brs), 12.34 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 397 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0316】

製造例 122 の別途合成法を以下に記載する。

2-フェニルアセチル クロリド (0.378 mL, 3.00 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (583 mg, 6.00 mmol) を加え、窒素雰囲気下、50 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イルアミン (438 mg, 2.00 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、褐色油状物として表題化合物 (271 mg, 34.2 %) を得た。

### 【0317】

製造例 123 ベンジル (2-フルオロ-4- [2- [3-メチル-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレイド] ピリジン-4-イルオキシ] フェニル) カルバメート ベンジル [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] カルバメート (200 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.197 mL) を加え、クロロギ酸フェニル (0.107 mL) を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。反応

液を減圧下濃縮後、残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン(0.329 mL)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL)と水 (30 mL)を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 酢酸エチル: 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1)で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (117 mg, 40.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63-1.67 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88-2.92 (5H, m), 4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 6.85-6.92 (3H, m), 7.22 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.12 (1H, m).

ESI-MS ( $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 530  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 【0318】

製造例124 3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)カルバメート (110 mg)のテトラヒドロフラン (10 mL)溶液に10%パラジウム炭素 (46.2 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、40 mLになるまで濃縮し、淡黄色の溶液として目的物のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL)を得た。反応は定量的に進行したものとして、次反応に用いた。

ESI-MS ( $m/z$ ): 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 396  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 【0319】

製造例125 2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (2.00g)をN-メチルピロリドン (31.8mL)に溶解させ、窒素雰囲気下、4-ニトロフェノール (6.51g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15.9mL)を加えて150℃にて3日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液 (32mL)で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 1:5)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (764mg, 21.2%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.54 (2H, brs), 6.11 (1H, s), 6.35 (1H, m), 7.17 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (2H, m).

### 【0320】

製造例126 ピロリジン-1-カルボキシリックアシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (490mg)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (10mL)に溶解させ、トリエチルアミン (0.886mL)、クロロギ酸フェニル (0.798mL)を滴下した後、20分攪拌した。反応液にピロリジン (1.42mL)を加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:3)により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (639mg, 91.8%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (4H, m), 3.46 (4H, m), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.08 (1H, brs), 7.19 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.28 (2H, m).



## 【0321】

製造例 127 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (636mg) をテトラヒドロフラン (18ml) -メタノール (18ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (412mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、ジエチルエーテル (10ml) -ヘキサン (10ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、吸引乾燥することにより表記化合物 (524.9mg, 90.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.69 (2H, m), 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.99 (1H, m).

## 【0322】

製造例 128 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

2-アミノ-4-(ニトロフェノキシ)ピリジン (761mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (14ml) に溶解させ、氷水浴冷却下、トリエチルアミン (1.16ml)、クロロギ酸フェニル (1.05ml) を滴下した後30分攪拌した。反応液に2Nジメチルアミン (メタノール溶液) (6.95ml) を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:5) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (609mg, 72.5%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 6.65 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, m).

## 【0323】

製造例 129 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア

3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,1-ジメチルウレア (607mg) をテトラヒドロフラン (20ml) -メタノール (20ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (236mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、減圧乾燥することにより表記化合物 (529.5mg, 96.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

## 【0324】

製造例 130 [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン (600mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (12ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.09ml)、クロロギ酸フェニル (0.979ml) を滴下した後、20分攪拌した。反応液にモルホリン (1.81ml) を加え、25分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (854mg, 93.8%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.73 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.14-7.24 (4H, m),

7.32-7.46 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=5.6Hz), 9.07 (1H, brs).

## 【0325】

製造例 131 モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (250mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (7ml) に溶解させ、モルホリン (0.187ml) を加えた後、反応液を室温に戻し一晩攪拌した。反応液にモルホリン (0.187ml) を追加し、2時間15分間攪拌した。反応液を50℃まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1~1:5) により精製した。目的物画分を減圧濃縮、減圧乾燥することにより表記化合物 (152mg, 61.9%) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.49 (4H, m), 3.73 (4H, m), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.19 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.29 (1H, brs), 7.75 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, m), 8.30 (1H, m).

## 【0326】

製造例 132 モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

モルホリン-4-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (227mg) にエタノール (10ml) - 水 (2ml) を加えて溶解させた後、電解鉄粉 (150mg)、塩化アンモニウム (300mg) を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) を加えて攪拌した。不溶物をセライトを通してろ過し、酢酸エチル、水で洗浄した。ろ液の有機層を分取し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (6ml) - ヘキサン (12ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (81.3mg, 59.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 6.44-6.56 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 7.99 (1H, m).

## 【0327】

製造例 133 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン (148mg) を加えた後、50分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2~1:8) により精製した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミドを粗生成物として得た。

4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリク アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (117mg) をテトラヒドロフラン (3ml) - メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (61mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) - ヘキサン (

2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (59.5mg、54.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 9.06 (1H, brs).

【0328】

製造例 134 4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させ、4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン (144mg) を加えた後、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2~1:8) により精製し、溶媒を減圧濃縮、減圧乾燥することにより 4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミドを粗生成物として得た。

4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (121mg) をテトラヒドロフラン (3ml) -メタノール (3ml) に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (61mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表記化合物 (84.8mg、75.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.78 (8H, m), 1.86 (2H, m), 2.38-2.54 (5H, m), 2.85 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.12 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 6.66-6.76 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=5.6Hz).

【0329】

製造例 135 3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] カルバミック アシド フェニルエステル (150mg) を窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解させ、N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミン (0.186ml) を加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40ml) -飽和塩化アンモニウム水溶液 (10ml) で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (117.7mg, 71.5%) を粗精製物として得た。

3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレアをテトラヒドロフラン (4ml) -メタノール (4ml) に溶解後、窒素雰囲気攪拌下、10%パラジウム炭素 (65mg) を加え、系内を水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下濃縮することにより表記化合物 (113.5mg, 定量的) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25-1.32 (1H, m), 1.77 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.



29 (3H, s), 2.84-2.96 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 4.20 (1H, m), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0Hz), 6.70 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.62 (1H, m), 8.00 (1H, d,  $J=6.0$ Hz).

ESI-MS ( $m/z$ ): 356  $[M+H]^+$ .

【0330】

製造例 136 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (169mg) にメタノール (5ml) -テトラヒドロフラン (5ml) を加えて溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素 (200mg) を加え、系内を水素置換して2時間攪拌した。系内を窒素置換した後、触媒をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮することにより、表記化合物 (168mg, 定量的) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.74 (2H, brs), 3.80-4.00 (3H, m), 6.40-6.55 (3H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=6.0$ Hz).

【0331】

製造例 137 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イルアミン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン (1.12 ml)、クロロギ酸フェニル (0.906 ml) を加え、これを氷冷下1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (16 ml)、モルホリン (1.4 ml) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (150 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して得られた固体をジエチルエーテル (50 ml) に懸濁させた。この固体をろ取し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表記化合物 (941 mg, 64.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.77 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.8 Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.19 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J=2.4$ , 10.4 Hz), 9.44 (1H, s).

【0332】

製造例 138 モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (941mg) のエタノール (50 ml) 懸濁液に、水 (10 ml)、電解鉄粉 (581 mg)、塩化アンモニウム (1.11 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.75 ml) を加え、90℃で30分間加熱攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をろ別した。ろ物を水、N, N-ジメチルホルムアミドで順次洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 ml)、水 (100 ml) を加えてこれを分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、淡黄色油状物として表記化合物 (759 mg, 87.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 5.44 (2H, m), 6.40 (1H, dd,  $J=2.4$ , 8.4 Hz), 6.49 (1H, dd,  $J=2.4$ , 13.0 Hz), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 6.95 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.20 (1H, s).

【0333】

製造例 139 3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イルアミン (50mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にトリエチルアミン (0.0697ml)、クロロギ酸フェニル (0.0627ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (2ml)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (115mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1~酢酸エチル:エタノール=19:1) で精製した。目的物画分を減圧濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表記化合物 (55.7mg, 66.2%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (4H, q, J=7.2Hz), 2.94 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.0Hz), 7.39 (1H, m), 7.56 (1H, s), 8.10 (2H, m), 8.29 (1H, s), 11.70 (1H, brs).

【0334】

製造例 140 3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア

3-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレア (54.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) -メタノール (2ml) に溶解させた。反応液に10%パラジウム炭素 (27.2mg) を加え、反応系内を水素置換した後、一晚攪拌した。反応系内を窒素置換後、触媒をろ別し、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) で精製した。目的物画分を減圧濃縮することにより表記化合物 (34.3mg, 68.6%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.79 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6Hz), 2.67 (4H, q, J=7.2Hz), 2.91 (3H, m), 3.39 (2H, m), 3.70 (2H, brs), 6.45 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.33 (1H, m).

ESI-MS (m/z): 391 [M+H]<sup>+</sup>

【0335】

製造例 141 ベンジル (2-フルオロ-4-{2-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルバメート

ベンジル [4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カルバメート (230 mg) のテトラヒドロフラン (6.50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.181 ml) を加え、氷浴攪拌下クロロギ酸フェニル (0.123 ml) を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (301 mg) を加え、室温で11時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) と水 (30 ml) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、淡黄色粉末として表記化合物 (165 mg, 47.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (2H, m), 1.47-1.56 (2H, m), 1.93 (4H, m), 2.20 (1H, m), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, d, J=2.0, 5.6 Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 534 [M+H]<sup>+</sup>.

【0336】

製造例 142 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド

ベンジル (2-フルオロ-4-[2-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)カルバメート (91 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (36.4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3.5 時間撹拌した。ここにエタノール (5.0 ml) を加え、水素雰囲気下室温でさらに 1.5 時間撹拌した。触媒をろ別し、少量のテトラヒドロフランで洗浄し、表記化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。これを乾固直前まで濃縮した。精製せずに次の反応に用いた。

ESI-MS (m/z): 400 [M+H]<sup>+</sup>.

【0337】

実施例 1 ピロリジン-1-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチルクロリド (0.079 ml) をアセトニトリル (3 ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (116.6 mg) を加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン (76.0 mg) -アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) -ヘキサン (3 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (53.8 mg, 45.3%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (4H, m), 3.49 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.42-7.50 (8H, m), 7.71 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.83 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.43 (1H, s).

【0338】

実施例 2 モルホリン-4-カルボキシリックアシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチルクロリド (0.064 ml) をアセトニトリル (3 ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (94.8 mg) を加え、同温で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、モルホリン-4-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (65.0 mg) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (3 ml) -ヘキサン (3 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (54.4 mg, 54.6%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.75 (6H, m), 7.42-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, m), 8.51 (1H, m), 12.44 (1H, s).

【0339】

実施例 3 ピロリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-[3-(2-(4-フルオロフェニル)アセチル)チオウレイド]フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド



窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (135 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (152 mg) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン (99.6 mg) のアセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (5 ml) -ヘキサン (5 ml) を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (111.8 mg, 69.5%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.83 (2H, m), 7.18 (2H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 7.46-7.50 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=12.4Hz), 8.40 (1H, s), 9.43 (1H, brs), 11.79 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

【0340】

実施例 4 モルホリン-4-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (103mg) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (116 mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン (79.5 mg) -アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5 ml) -ヘキサン (5 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (71.9 mg, 56.9%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.75 (4H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.8Hz), 7.25-7.34 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.43 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 8.34 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

【0341】

実施例 5 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド {6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.068ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (100mg) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (114mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (88.8mg, 50.8%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.74 (2H, s), 7.18-7.50 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

## 【0342】

実施例6 ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-  
- [2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド] フェノキシ) ピリミジン-  
4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (92mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (104mg) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (118mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (98.4mg, 52.5%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.74 (6H, m), 3.48 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.4Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

## 【0343】

実施例7 3-[6-(2-フルオロ-4-  
- [2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド] フェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1, 1-ジメチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (148mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (167mg) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-6-イル] -3-ジメチルウレア (100mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル (1.5ml) -ヘキサン (1.5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (125.7mg, 75.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.95 (6H, s), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.88 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.60 (1H, s), 11.79 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

## 【0344】

実施例8 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.053ml) をアセトニトリル (4ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (77.7mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、得られた残渣に4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] アミド (49.0mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を窒素雰囲気下で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=1:1) により精製した。得られた粗精製物を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (9:1) により精製した。

FUJI Silysia NH、溶出液；酢酸エチル：メタノール=19：1）により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.0ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（8.1mg, 11.5%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.70 (2H, m), 1.81 (4H, m), 1.97 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.59 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.18-7.50 (8H, m), 7.63 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

#### 【0345】

実施例9 ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] アミド 窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (72.5mg) をアセトニトリル (2ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (81.6mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) -アセトニトリル (3ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：1～1：3）により精製した。目的物画分を濃縮し、ジエチルエーテル（0.5ml）－ヘキサン（1.5ml）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（15.8mg, 19.1%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (4H, m), 3.45 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, brs), 7.11 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.68 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, m), 12.26 (1H, brs).

#### 【0346】

実施例10 4-{2-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ}-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.73ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (107mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (122mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1：4～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（66.7mg, 36%）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.75-1.85 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (6H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.44 (1H, s).

#### 【0347】

実施例11 4-{2-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ}-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン 窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.93ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (137mg) を加え、同温で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (164mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を加



え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：4～酢酸エチル）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にヘキサン／酢酸エチル（1／5）を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物（115mg, 47%）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (7H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.43 (1H, s).

#### 【0348】

実施例 12 4- {2-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.86ml) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (127mg) を加え、同温で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-クロロフェノキシ) -6- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン (145mg) -アセトニトリル (5ml) 溶液を加え、1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル／ヘキサン（1／2）を加えて懸濁させた後、固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (122mg, 55%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 9.41 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.39 (1H, s).

#### 【0349】

実施例 13 4- (2-フルオロ-4- {3- [2- (4-フルオロ) フェニルアセチル] チオウレイド} フェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2- (4-フルオロフェニル) アセティック アシド (694mg) に塩化チオニル (2.0ml) を加えて50℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を窒素雰囲気下、アセトニトリル (100ml) に溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (875mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (949mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～1：3）により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (834.5mg, 54%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, s), 11.80 (1H, s), 12.47 (1H, s).

#### 【0350】

実施例 14 4- {2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [(ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (100mg) をアセトニトリル (2ml) に溶

解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (126mg) を加え、同温で1.5時間攪拌した。4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (41mg) - アセトニトリル (4ml) 溶液を加え、さらに2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 4) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に少量のジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液を少量のヘキサンで希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (21.4mg, 34%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.50 (1H, s).

### 【0351】

実施例 15 4-(2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.180ml) をアセトニトリル (20ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (197mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、残渣に酢酸エチル (20ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて30分間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた2-フェニルアセチルイソチオシアネートをトルエン (5ml) - エタノール (5ml) 溶液とした。この溶液に4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (168mg) を加え、一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95: 5) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (20ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106mg, 42%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=4.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.22 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

### 【0352】

実施例 16 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-シクロヘキシルアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-シクロヘキシルアセチル クロリド (80mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (97mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (58mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 3) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (10ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン (20ml) で希釈した後、結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (45.6mg, 48%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.80-1.80 (11H, m), 2.36 (2H, d, J=6.8Hz), 2.89 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.68 (1H, s).

### 【0353】

実施例 17 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-ノルボルナンアセチルチオ)ウレイド]フェノキシ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセティックアシド (66mg) を塩化チオニル (0.5ml) に溶解させ、50℃にて1時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して2-ノルボルナンアセチルクロリド粗生成物を得た。窒素雰囲気下、2-ノルボルナンアセチルクロリド粗生成物をアセトニトリル (5ml) に溶解させ、50℃にてチオシアン酸カリウム (84mg) を加え、同温で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (50mg) を加え、30分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテル (5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶を含む懸濁液をヘキサン (10ml) で希釈した。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (39.7mg, 48%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.60-2.30 (13H, m), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.94 (1H, s), 11.54 (1H, s), 12.65 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 486 [M+1]<sup>+</sup>.

【0354】

実施例 18 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(2-フェニルアセチル)チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷撹拌下クロロギ酸フェニル (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下30分間撹拌した。この溶液のうち4.0mlを減圧下に濃縮した。ここにN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、モルホリン (0.989 mL, 1.14 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL)-水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物 (42 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.2, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.33 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 510 [M+1]<sup>+</sup>.

【0355】

実施例 19 ピペリジン-1-カルボン酸 (4-[3-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ]ピリジン-2-イル)アミド

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-3-(2-フェニルアセチル)チオウレア (270 mg) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.142 mL) を加えた後、氷冷撹拌下クロロギ酸フェニル (0.160 mL) を加え、窒素雰囲気下30分間撹拌した。この溶液を3等分し、溶媒を減圧下濃縮した。ここにN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、ピペリジン (0.112 mL) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (40 mL)-水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固



体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡褐色粉末として表題化合物 (50 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.03 (1H, m), 7.24-7.36 (6H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.19 (1H, s), 11.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

### 【0356】

実施例 20 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.054 mL, 0.43 mmol) のアセトニトリル (4.3 mL) 溶液に室温でチオシアン酸カリウム (83 mg) を加えた後、窒素雰囲気下 60℃で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (90 mg) のアセトニトリル (4.0 mL) 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温して 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (18 mg, 13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.04 (1H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.57 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.75 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.24 (1H, s).

### 【0357】

実施例 21 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソチオシアネート (42 mg) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色固体として表題化合物 (22 mg, 0.043 mmol, 29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (6H, m), 7.51 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 9.32 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.49 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0358】

実施例 22 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-[3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-[4-(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレア (100 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.101 mL) を加えた後、氷冷攪拌下にクロロギ酸フェニル (0.0454 mL) を加え、窒素雰囲気下 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン (151 mg) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (150 mL) で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI S

ilysia NH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル）で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにLC-MSにて精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、淡黄色油状物として表題化合物（2.7 mg, 1.9 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (6H, m), 1.60-1.90 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.75 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.44 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0 Hz), 7.00-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=2.4$ , 11.6 Hz), 7.99 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.96 (1H, brs), 12.36 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 583  $[\text{M-H}]^-$ .

### 【0359】

実施例 23 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.0523 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加え、窒素雰囲気下室温で 2 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)-エタノール (0.8 mL) に懸濁させた。固体をろ取し、ジエチルエーテルでろ物を洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (38 mg, 31 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.28-7.36 (6H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.43 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 504  $[\text{M-H}]^-$ .

### 【0360】

実施例 24 モルホリン-4-カルボン酸 (4-{2-メチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)アミド

2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (63.2 mg) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (35.6 mg) を加え、窒素雰囲気下 50 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘキサン：酢酸エチル＝2：5～酢酸エチル）で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた油状物にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)-エタノール (0.4 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (14 mg, 11 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0 Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.18 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=5.8$ , 8.8 Hz), 7.60-7.66 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.24 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.40 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 522  $[\text{M-H}]^-$ .

### 【0361】

実施例 25 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.0549 mL) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg, 0.384 mmol) を加え、窒素雰囲気下 50℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で21時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (40 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (4 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ろ物を通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (51 mg, 41 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.66 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 488 [M-H]<sup>-</sup>.

### 【0362】

実施例 26 ピロリジン-1-カルボン酸 (4-{2-メチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)アミド

2-(4-フルオロフェニル)アセチル クロリド (66.3 mg) のアセトニトリル (30 mL) 溶液にチオシアン酸カリウム (37.3 mg) を加え、窒素雰囲気下 50℃で1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) を加え、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢酸エチル) で精製した。目的物画分を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えた後、再度減圧下に濃縮することにより固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (4 mL)-エタノール (0.4 mL) に懸濁させた後、固体をろ取りした。ろ物をジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15 mg, 11.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.33 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J=6.0, 8.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.59-7.65 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.65 (1H, s), 11.71 (1H, s), 12.41 (1H, s).

ESI-MS (m/z) (neg.): 506 [M-H]<sup>-</sup>.

### 【0363】

実施例 27 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル}-1-メチルウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032 mL) をアセトニトリル (3 mL) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (46.6 mg) を加え、同温で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間撹拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をトルエン (1 mL)-エタノール (1 mL) に溶解させた後、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアのトルエン (1.5 mL)-エタノール (1.5 mL) 溶液を窒素雰囲気下に加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。粗精製物画分を濃縮した後、得られた残渣を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮し、減



圧乾燥することにより表題化合物 (6.0mg, 12.5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (6H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.80 (2H, m), 2.50 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.68 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.40 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, s), 7.15-7.52 (9H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 12.40 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 568  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0364】

実施例 28 3- {4- [2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にトルエン(1ml)-エタノール(1ml)を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (40.0mg) をエタノール(1ml)に溶解させ、D-10-カンファースルホン酸 (24.9mg) を加えて5分間攪拌した。この反応液に、先に合成した2-フェニルアセチルイソチオシアネートのトルエン-エタノール溶液 (2ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (0.5ml) -ヘキサン (1.0ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (10.3mg, 17.5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.70 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.29 (3H, m), 2.84-3.00 (5H, m), 3.75 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0365】

実施例 29 3- {4- [2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル] ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチル クロリド (0.032ml) をアセトニトリル (3ml) に溶解させ、60℃にてチオシアン酸カリウム (46.6mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した。有機層を分取した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にアセトニトリル (1.5ml) を加えて溶液とした。窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] ウレア (50.0mg) をエタノール(1ml)に溶解し、D-10-カンファースルホン酸 (27.9mg) を加え5分間攪拌した。この反応液に、先に合成した2-フェニルアセチルイソチオシアネートのアセトニトリル溶液 (2ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン:酢酸エチル=1:5~1:8) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1.5ml) -ヘキサン (1.5ml) を加えて懸濁させた。固体

をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (35.0mg, 49.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.69 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.31 (3H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0366】

実施例 30 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-フェニルアセチルチオウレア (50mg) をテトラヒドロフラン (1.3ml) に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気、氷水浴冷却下に N-メチルモルホリン (0.040ml)、クロロギ酸フェニル (0.040ml) を順次加え、室温に昇温して 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (15ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml)、水 (10ml)、飽和食塩水 (10ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}カルバミックアシッドフェニルエステルを粗生成物として得た。この粗生成物を N、N-ジメチルホルムアミド (1.3ml) に溶解させ、室温にて、N-メチルモルホリン (0.100ml)、4-アミノ-1-メチルピペリジン (101mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (15ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml)、水 (10ml)、飽和食塩水 (10ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1ml)-ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (67.6mg, 56.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.72 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.72-3.85 (3H, m), 6.13 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27-7.46 (7H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.44 (2H, m), 12.58 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 537  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0367】

実施例 31 1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-{4-[4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (60mg) をエタノール (1ml) に攪拌下に溶解させた後、窒素雰囲気下、D-10-カンファースルホン酸 (39.3mg) を加え 5 分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート (トルエン溶液、1.82 M, 0.074ml) を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて分配した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; ヘキサン:酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣を LC-MS にて精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (0.3ml)-ヘキサン (0.1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥す

ることにより、表題化合物 (2.0mg, 2.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.63 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.96 (5H, m), 3.75 (2H, s), 4.18 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.0$ , 5.6Hz), 7.11 (2H, m), 7.18 (1H, brs), 7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.66-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0368】

実施例 32 4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 {4- [3-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} アミド

4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 [4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] アミドをエタノール (3.0 mL) に溶解させ、ここに、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (75.5 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート (45.5 mg) - トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (3 mL) を順次加えて懸濁させた。固体をろ取、ろ物をジエチルエーテル (1 mL) で洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (17.8 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.47 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.03 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.24-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.01 (1H, m), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.25 (1H, s), 11.88 (1H, brs), 12.23 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0369】

実施例 33 1- (3-ジエチルアミノプロピル) -3- {4- [3-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリジン-2-イル} -1-メチルウレア

窒素雰囲気下、1- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -3-フェニルアセチルチオウレア (69.4 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0488 mL)、クロロギ酸フェニル (0.0329 mL) を順次加え、室温で 10 分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。ここに N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (101 mg) を加え、室温で 10.5 時間攪拌した。反応液を水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1: 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20: 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた固体にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (1 mL) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15.8 mg, 15.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.77 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.65 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.90 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.75 (2H, s), 6.48 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 6.89 (2H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.27 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 567  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0370】

実施例 34 3- {4- [3-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フ



エノキシ] ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア

製造例 124 で合成した 3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル) ウレアのテトラヒドロフラン溶液(20 mL)を乾固直前まで濃縮した後、エタノール (3.0 mL)を加えた。この溶液に、(S) - (+) - 10-カンファースルホン酸 (48.1 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。フェニルアセチルイソチオシアネート (29 mg) - トルエン (3.0 mL) 溶液を加え、さらに室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (5 mL) を加えて懸濁させた。10 分間静置した後、上清を除き、残った溶媒を減圧留去した。得られた固体を減圧乾燥し、無色粉末として表題化合物 (20.5 mg, 34.2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64-1.76 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.88-2.93 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.17 (1H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.17 (1H, brs), 7.31-7.33 (2H, m), 7.37-7.46 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.31 (1H, m), 8.47 (1H, brs), 12.33 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

【0371】

実施例 35 3-[4-(3-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -1, 1-ジメチルウレア窒素雰囲気下、1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -3-[2-(4-フルオロフェニル) アセチル] チオウレア (26 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0175 mL)、クロロギ酸フェニル (0.0118 mL) を順次加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.0873 mL)、ジメチルアミン塩酸塩 (25.6 mg) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に水 (30 mL)、酢酸エチル (50 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、粗精製画分を濃縮した。得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた淡黄色固体 (83.7 mg) を酢酸エチル (1 mL) - ヘキサン (3 mL) に懸濁させ、固体をろ取り、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (4.8 mg, 15.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.03 (6H, s), 3.72 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.92 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.08 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.29 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 484  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

【0372】

実施例 36 4-{4-[3-(2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2-[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン

窒素雰囲気下、アセトニトリル (2.0 mL) に 2-フェニルアセチル クロリド (0.040 mL) を溶解させた後、50℃にてチオシアン酸カリウム (60 mg) を加え、同温で 3 時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、残渣にトルエン (2.0 mL) と飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液 (2.0ml) を加えて15分間攪拌した。トルエン層 (0.7ml) を4- (4-アミノフェノキシ) -2- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} ピリジン (27mg) と (S) - (+) -10-カンファースルホン酸 (32mg) のエタノール (1.0ml) 溶液に室温にて加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (17.2mg, 44%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.50-2.65 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.50-8.70 (1H, br), 12.31 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 559  $[\text{M}+1]^+$

### 【0373】

実施例 37 4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] -2- [ (4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン 2-アミノ-4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] ピリジン (100mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5ml) に溶解させた。氷水浴冷却下にN-メチルモルホリン (0.080ml)、クロロギ酸フェニル (0.080ml) を滴下した後、室温に昇温して20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に溶解させ、N-メチルモルホリン (0.2ml)、4-オキソピペリジン塩酸塩一水和物 (272mg) を室温にて加えて23時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (83.1mg, 63%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40-2.60 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.76-3.83 (4H, m), 6.57 (1H, m), 7.20-7.45 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 12.46 (1H, s).

### 【0374】

実施例 38 2- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ} -4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] ピリジン

4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ] -2- [ (4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (38mg) のジクロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (15mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=9:5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (22.8mg, 57%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.34 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.45 (8H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4$

, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 551 [M+1]<sup>+</sup>

【0375】

実施例 39 2- [4- (アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニル  
アミノ-4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フ  
エノキシ] ピリジン

4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ]  
-2- [ (4-オキソピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (38mg) のジ  
クロロメタン (2.0ml) 溶液に、室温にてアゼチジン塩酸塩 (17mg)、水素化トリアセト  
キシホウ素ナトリウム (40mg) を加えて一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で  
順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95: 5  
) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題  
化合物 (31.9mg, 78%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.80 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.19 (1H,  
m), 3.00-3.07 (2H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.53  
(1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.62 (1H, d, J=2.4Hz), 7.88 (1H, dd,  
J=2.4, 12.0Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.51 (1H, br), 12.44 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 563 [M+1]<sup>+</sup>

【0376】

実施例 40 4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド]  
フェノキシ] -2- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニ  
ルアミノ] ピリジン

2-アミノ-4- [2-フルオロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド]  
フェノキシ] ピリジン (66.6mg) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.0ml) に溶解  
させた。氷水浴冷却下に N-メチルモルホリン (0.0462ml)、クロロギ酸フェニル (0.05  
27ml) を順次滴下した後、室温に昇温して15分間撹拌した。溶媒留去して得られた残渣を  
N, N-ジメチルホルムアミド (2.0ml) に溶解させた後、4- (ピロリジン-1-イル  
) ピペリジン (136mg) を室温にて加えて2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩  
水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95  
: 5) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、  
表記化合物 (46.3mg, 48%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (4H, m), 1.90-1.96  
(2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.95-4.05  
(2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15-7.47 (8H, m), 7.63 (1H, d, J=2.4Hz),  
7.89 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.47 (1H, brs), 12.43 (1H,  
s).

ESI-MS (m/z): 577 [M+1]<sup>+</sup>.

【0377】

実施例 41 3- [6- [2-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フ  
エノキシ] ピリミジン-4-イル] -1-メチル-1- (1-メチルピペリジン-4-イ  
ル) ウレア

3- [6- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ) ピリミジン-4-イル] -1-メチ  
ル-1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア (50mg) をエタノール (1ml) に溶解さ  
せた後、D-10-カンファースルホン酸 (62.3mg) を加え5分間撹拌した。ここにフェニルアセ  
チルイソチオシアネート (トルエン溶液、0.355M, 0.565ml) を加え1時間撹拌した。反応液  
に酢酸エチル (30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) を加えて分配した。有機層を



飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) により精製した後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)－ヘキサン(2.0ml)を加えて固体を懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (12.4mg, 16.8%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30-1.72 (2H, m), 1.81 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-3.10 (5H, m), 3.74 (2H, s), 4.19 (1H, m), 7.00-7.60 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=2, 11\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 12.43 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0378】

実施例 42 1, 1-ジメチル-3-[4-[4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル]ウレア

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (149mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.175ml) を加えて  $110^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3.4ml) に溶解させた後、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 1-ジメチルウレア (100mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。粗精製画分を減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルと 1N 塩酸で分配した。水層に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物を再度、酢酸エチルと 1N 塩酸で分配した。水層に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をさらに、酢酸エチルと 1N 塩酸で分配した。水層に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、粗生成物をもう一度、酢酸エチルと 1N 塩酸で分配した。水層に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣に少量の酢酸エチルと少量のヘキサンを加え、結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (8.1mg, 5.1%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (6H, s), 3.73 (2H, brs), 6.56 (1H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.98 (1H, brs).

### 【0379】

実施例 43 4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ]-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (128mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキサリル クロリド (0.103ml) を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3.2ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (100mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣に酢酸エチル (2ml)－ヘキサン (10ml) を

加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (113mg, 75%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.60 (1H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.04 (1H, s).

### 【0380】

実施例 44 2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]-4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (126mg) を 1, 2-ジクロロエタン (10ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.101ml) を加えて  $110^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (90mg) を加え、20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) により精製し、目的物画分を濃縮した。残渣に酢酸エチル (1.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (36.3mg, 26%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.01 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, m), 7.00-7.80 (10H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, s), 10.61 (1H, s).

### 【0381】

実施例 45 4-[2-フルオロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)ウレイド]フェノキシ]-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン

窒素雰囲気下、2-フェニルアセトアミド (203mg) を 1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解させた後、オキザリル クロリド (0.174ml) を加えて  $120^\circ\text{C}$  にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解させ、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン (295mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 98:2) により精製した。目的物画分を減圧下に濃縮し、得られた褐色粉末状の残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、1N塩酸 (5ml) で抽出した。水層に 1N水酸化ナトリウム水溶液を滴下して中和した後、一晩攪拌した。析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、 $60^\circ\text{C}$  にて温風乾燥することにより、表題化合物 (116mg, 28%) を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.45 (8H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 10.57 (1H, s).

### 【0382】

実施例 46 ピロリジン-1-カルボン酸 6-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリミジン-4-イル]アミド

窒素雰囲気下、2-フェニルアセタミド (905 mg, 6.7 mmol) のジクロロエタン懸濁液 (90 mL) にオキザリル クロリド (1.75 mL, 20.1 mmol) を加え、 $110^\circ\text{C}$  で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にヘキサン (13.4 mL) を加え、フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液を調整した。窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボン酸 6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-

4-イル] アミド (40 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) 溶液に上記フェニルアセチルイソシアネートのヘキサン溶液 (上清 0.948 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体に酢酸エチル (1.0 ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄した後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (47.1 mg, 78.1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.83 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.25-7.36 (7H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, m), 8.37 (1H, dd,  $J=1.2$  Hz), 9.38 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.01 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 【0383】

実施例 47 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (20 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、フェニルアセチルイソシアネートヘキサン溶液 (0.019 mL、製造例 1) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体を酢酸エチル:メタノール = 1:1 に懸濁させた後、固体をろ取り、ろ物をメタノールで洗浄後、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (10 mg, 34 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (4H, m), 3.36 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4, 9.2$  Hz), 7.26-7.35 (5H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.69 (1H, s), 11.04 (1H, s), 11.18 (1H, s).

#### 【0384】

実施例 48 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (54 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネートヘキサン溶液 (0.972 mL、製造例 1) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル = 1:1 ~ 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル:メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた後、固体をろ取りした。ろ物を酢酸エチルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (9.5 mg, 12 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.61 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 516  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 【0385】

実施例 49 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチルウレア  
1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチルウレア (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にフェニルアセチルイソシアネートヘキサン溶液 (3.4 mL、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネートヘキサン溶液 (1.0 mL、製造例 1) を追加し、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒 (1:1, 200 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) で分配した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した



。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル) で精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエチルエーテル (3ml)、ヘキサン (3ml) を加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (8.3 mg, 5.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.52 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0386】

実施例 50 4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

4-メチルピペラジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (80 mg) のテトラヒドロフラン (2.3 mL) 溶液に、フェニルアセチルイソシアネート ヘキサン溶液 (1.4 mL、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた粗体にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (55.2 mg, 47 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16 (3H, s), 2.25 (4H, m), 3.40 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.27-7.40 (8H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.23 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 【0387】

実施例 51 3-[6-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア

窒素雰囲気下、2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (125mg) を 1,2-ジクロロエタン (9ml) に溶解させた後、オキサリルクロリド (0.10ml) を加えて 110℃ にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、3-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-1,1-ジメチルウレア (90mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 3) により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) - ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (72.4mg, 49.8%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.06 (6H, m), 3.72 (2H, s), 7.10 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 8.34 (2H, brs), 10.58 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg.): 469  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### 【0388】

実施例 52 3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]

] - 1 - メチル - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ウレア (50.0mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解させた後、フェニルアセチルイソシアネート トルエン溶液 (0.80ml、0.5 M トルエン溶液、製造例 1) を加え、1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル: エタノール = 9 : 1) により精製し、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) - ヘキサン (0.5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取り、通気乾燥することにより表題化合物 (63.1mg, 88.1%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.84-2.94 (5H, m), 3.76 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, m), 7.08-7.19 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.58-7.74 (3H, m), 8.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 10.57 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0389】

実施例 5 3 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 } 4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル } アミド

ベンジル 2 - [フルオロ - 4 - (2 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] カルバメート (165 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (32.9 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。水素を窒素に置換した後、テトラヒドロフラン (5.0 mL)、10% パラジウム炭素 (32.9 mg) を追加し、水素雰囲気下、室温でさらに 2 時間時間攪拌した。触媒をろ別し、少量 (4mL) のテトラヒドロフランで触媒を洗浄した。

得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。フェニルアセチルイソシアネート (1.84 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を追加し、さらに 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と飽和食塩水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘプタン: 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた淡赤色固体 (94 mg) をジエチルエーテル (3 mL) に懸濁させた後、固体をろ取した。ろ物をジエチルエーテルで洗浄後、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (75.4 mg, 43.5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.26-7.39 (7H, m), 8.12 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0390】

実施例 5 4 3 - {4 - [3 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルアセチルウレイド) フェノキシ] ピリジン - 2 - イル} - 1, 1 - ジメチルウレア

ベンジル {4 - [2 - (3, 3 - ジメチルウレイド) ピリジン - 4 - イルオキシ] - 2 - フルオロフェニル} カルバメート (86.9 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素 (21.8 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 25 時間攪拌した。触媒をろ別し、触媒を少量のテトラヒドロフランで洗浄した。得られたろ液にフェニルアセチルイソシアネート (1.23 mL, ヘキサン溶液、製造例 1) を加え、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) を加えて分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メ

タノール=20:1)で精製し、目的物画分を濃縮した。得られた単黄色固体(83.7 mg)に酢酸エチル(1 mL)ージエチルエーテル(3 mL)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、無色粉末として目的物(48.0 mg, 51.9 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.90 (6H, s), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.22-7.46 (7H, m), 8.12 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.76 (1H, s), 11.17 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 474  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 【0391】

実施例 55 N-(3-フルオロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(モルホリン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(106mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(189mg)、トリエチルアミン(0.134ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(424mg)を50℃にて加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=19:1)により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル(5ml)ーヘキサン(5ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(116mg, 70.6%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.37-3.41 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0$  Hz), 7.17 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.30-7.45 (3H, m), 7.63 (2H, dd,  $J=5.2, 8.8$  Hz), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.29 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

### 【0392】

実施例 56 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(47.8mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド(89.3mg)、トリエチルアミン(0.063ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(200mg)を50℃にて加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=95:5)により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサン(1:1)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物(28.7mg, 38.4%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (4H, m), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, m), 6.74 (1H, d,  $J=2, 6.0$  Hz), 6.90 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.62 (1H, s), 10.08 (1H, brs).

### 【0393】

実施例 57 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-



ーイル) カルボニルアミノ] ピリジン (50mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N-(2, 4-ジフルオロフェニル) マロニック アシド (51.0mg)、トリエチルアミン (0.033ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (105mg) を 50℃ にて加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~1:3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (3:1) を加えて懸濁させた後、固体をろ取した。得られた固体をさらに酢酸エチル (1ml) に懸濁させた後、ろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (12.5mg, 15.4%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.59 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.0, 15.2\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.53 (1H, m).

#### 【0394】

実施例 58 N-(2-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニック アシド (20.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて 2-フルオロフェニルアミン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.3mg, 62.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.10-7.23 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=2.4, 12.8\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 【0395】

実施例 59 N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニック アシド (20.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて 2, 6-ジフルオロアニリン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固

体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (11.4mg, 44.7%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.56 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=2.4, 13.2\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.52 (1H, brs).

### 【0396】

実施例 60 N-(2-メトキシフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (20.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて 2-メトキシフェニルアミン (0.011ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (44mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 59.1%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95 (4H, m), 3.44 (4H, m), 3.55 (2H, brs), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, m), 7.01 (1H, brs), 7.05-7.18 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=2.8, 12\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.31 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).

### 【0397】

実施例 61 N-シクロヘプチル-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (20.8mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にてシクロヘプチルアミン (0.010ml)、トリエチルアミン (0.014ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (46mg) を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (19.7mg, 76.6%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.74 (10H, m), 1.95 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.99 (1H, m), 6.16 (1H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, brs), 7.12 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.4, 12\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.85 (1H, brs).

### 【0398】

実施例 62 N-(2-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、モルホリン-4-カルボキシルリックアシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (93.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド

ド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (105mg)、トリエチルアミン (0.074ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (236mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にN-(4-フルオロフェニル) マロニック

アシド (52.6mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (118mg) を追加し、さらに2時間45分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にヘキサン (20ml) - 酢酸エチル (2ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (77.1mg, 54.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36-3.44 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.63 (1H, m), 7.17 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.31 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

【0399】

実施例 63 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-クロロ-4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (129mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (183mg)、トリエチルアミン (0.130ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (411mg) を加え、5時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (64.7mg, 35.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (2H, t, J=7Hz), 1.20-1.35 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.61 (2H, brs), 3.97 (2H, m), 6.32 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.41 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 9.21 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

【0400】

実施例 64 N-(2-クロロ-4-{2-[ (アゼチジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、アゼチジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にてN-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (186mg)、トリエチルアミン (0.131ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (417mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣にジエ



チルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (128mg, 81.7%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.08-2.20 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.94 (4H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4$ , 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

#### 【0401】

実施例 65  $\text{N}-(2\text{-クロロ-4-}\{2\text{-}[(\text{ピペリジン-1-カルボニル})\text{アミノ}] \text{ピリジン-4-イルオキシ}\}\text{フェニル})\text{-N}'-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロナミド}$   
窒素雰囲気下、ピペリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (171mg)、トリエチルアミン (0.121ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (83mg) を加え、同温で1時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。粗精製画分を濃縮して得られた残渣をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=49:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (123mg, 81.3%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (2H, m), 1.24 (2H, m), 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.0$ , 6.0Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.63 (2H, dd,  $J=5.2$ , 9.2Hz), 7.99 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.16 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

#### 【0402】

実施例 66  $\text{N}-(2\text{-クロロ-4-}\{2\text{-}[(\text{ピロリジン-1-カルボニル})\text{アミノ}] \text{ピリジン-4-イルオキシ}\}\text{フェニル})\text{-N}'-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロナミド}$   
窒素雰囲気下、ピロリジン-1-カルボキシリック アシド [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (79.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (142mg)、トリエチルアミン (0.100ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (318mg) を加え、同温で2時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1N水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (5ml) -ヘキサン (5ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (94.5mg, 76.9%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 3.27-3.42 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, dd,  $J=4.8$ , 8.8Hz), 8.00 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.31 (1H, brs).

#### 【0403】

実施例 67  $\text{N}-(3\text{-クロロ-4-}\{2\text{-}[(\text{ピロリジン-1-カルボニル})\text{アミノ}] \text{ピリジン-4-イルオキシ}\}\text{フェニル})\text{-N}'-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロナミド}$   
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-

イル) カルボニルアミノ] ピリジン (99mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (176mg)、トリエチルアミン (0.124ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (394mg) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (102.9mg, 67.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (4H, m), 3.32-3.44 (4H, m), 3.46 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.92 (2H, t, J=8.8Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.57 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 9.41 (1H, brs), 9.92 (1H, brs).

#### 【0404】

実施例 68 N-(3-クロロ-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-クロロフェノキシ)-2-[(モルホリン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (119mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (202mg)、トリエチルアミン (0.143ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (452mg) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=19:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (106.1mg, 58.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.39 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.17 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=2.4Hz), 8.12 (1H, d, J=6.0Hz), 9.27 (1H, s), 10.27 (1H, brs), 10.50 (1H, brs).

#### 【0405】

実施例 69 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (59.5mg)、トリエチルアミン (0.042ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (134mg) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml)-ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (40.4mg, 83.4%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.48 (2H, m),

6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.15 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.25 (1H, m), 10.31 (1H, s).

## 【0406】

実施例 70 N- [4- [2- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ]  
フェニル]-N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、1- [4- (4-アミノフェノキシ) ピリジン-2-イル]-3, 3-ジメチルウレア (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、50℃にて N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (65.1mg)、トリエチルアミン (0.046ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (146mg) を加え、同温にて 1 時間 30 分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:5~1:8) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (43.4mg, 87.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.89 (6H, s), 3.48 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.8, 6.0Hz), 7.15 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 7.69 (2H, d, J=9.2Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0Hz), 8.85 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.31 (1H, s).

## 【0407】

実施例 71 N- (4-フルオロフェニル)-N'- (4- [2- [ (モルホリン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ] フェニル) マロナミド

窒素雰囲気下、4- (4-アミノフェノキシ)-2- [ (モルホリン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン (30mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (30.0mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (85mg) を加え一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3~酢酸エチル) により精製後、目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) -ヘキサン (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (45.9mg, 97.5%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.40 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.08-7.24 (4H, m), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.70 (2H, d, J=2.4Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 9.23 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

## 【0408】

実施例 72 N- (4-フルオロフェニル)-N'- [3-フルオロ-4- (2- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン-4-イルオキシ] フェニル] マロナミド

窒素雰囲気下、4- (4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] カルボニルアミノ] ピリジン (78.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解させ、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (77.6mg)、トリエチルアミン (0.055ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロ



ホスフェート(174mg)を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=95:5~9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン (1/5) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (33.3mg, 29%) を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.82 (1H, m), 8.11 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

#### 【0409】

実施例 73 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル]マロナミド  
窒素雰囲気下、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン (22mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (45mg)、トリエチルアミン (0.032ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (100mg) を室温にて加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサン (1/2) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (29mg, 82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.00 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 6.96-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.30 (2H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.03 (1H, s), 9.53 (1H, s).

#### 【0410】

実施例 74 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アセチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (20.6mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.043ml)、塩化アセチル (0.011ml) を室温にて滴下して一晩攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (9.3mg, 41%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.17 (3H, s), 3.60 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.88-6.93 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, m), 9.04 (1H, brs), 9.22 (1H, brs).

#### 【0411】

実施例 75 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-プロピオニルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]マロナミド (20.2mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml)

1) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.042ml)、塩化プロピオニル (0.013ml) を室温にて滴下して一晩撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加えて撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣を加えて撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (9.0mg, 3%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.40 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, s), 6.62 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, brs), 9.11 (1H, brs).

#### 【0412】

実施例 76 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-イソブチルアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (20.1mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.040ml)、塩化イソブチル (0.008ml) を室温にて滴下して 1 時間撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加えて撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物 (11.7mg, 49%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.23 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.53 (1H, m), 3.60 (2H, s), 6.64 (1H, dd,  $J=2.0, 3.2\text{Hz}$ ), 6.89-6.92 (2H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.00-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, brs), 9.23 (1H, brs).

#### 【0413】

実施例 77 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (21.3mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.030ml)、シクロプロパンカルボニルクロリド (0.010ml) を室温にて滴下して 1 時間撹拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) とメタノール (1.0ml) を加えて撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (9.6mg, 39%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.56 (2H, s), 6.61 (1H, m), 6.93-7.08 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, m), 8.79 (1H, m).

#### 【0414】

実施例 78 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-フルオロ-4-[(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]アミノ]ピリジル-4-イルオキシ]フェニル] マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] マロナミド (17.0mg) をテトラヒドロフラン (1.0ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.015ml)、クロロギ酸フェニル (0.013ml) を室温にて滴下して 30 分間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させた後、室温にて 4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (80mg) を加えて 23 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

。溶媒留去して得られた残渣に酢酸エチル (2.5ml) を加えて結晶を析出させた。結晶をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物 (10.4mg, 41%) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-3.50 (17H, m), 3.59 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 6.64 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.27 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.03 (1H, t, J=8.8Hz), 8.15 (1H, m), 9.39 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.32 (1H, brs).

## 【0415】

実施例 79 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-[2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル]マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]マロナミド (34mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリエチルアミン (0.047ml)、塩化シクロプロパンカルボニル (0.016ml) を室温にて滴下して 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) とメタノール (1.0ml) を加えて攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH、溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物画分を濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより表題化合物 (21.1mg, 53%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80-1.60 (5H, m), 3.52 (2H, s), 6.64 (1H, m), 7.01-7.26 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=5.6Hz), 8.22 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.30 (1H, s).

## 【0416】

実施例 80 N-(2-フルオロ-4-[2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (48 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシッド (48 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50℃で 2.5 時間、ついで室温 5 6 時間攪拌した。ここに N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシッド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を加え、50℃で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、さらに 3.3 時間攪拌した。N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシッド (48 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (96 mg) を追加した後、50℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣を LC-MS にて精製し、目的物画分を濃縮した。濃縮後の残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた後、ろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (15 mg, 21 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (2H, s), 3.40 (4H, m), 3.56 (4H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.01 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.29 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

## 【0417】

実施例 81 N-(2-フルオロ-4-[2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (30 mg) のテトラヒドロフラン (2.4 mL) 溶液にト



リエチルアミン (0.021 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0189 mL) を滴下し、20分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (1.2 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下にピロリジン (0.0251 mL) を加え、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル:メタノール = 10 : 1) により精製した。目的物画分を濃縮した。得られた残渣をさらにシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣にヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL), エタノール (1 滴) を加えて懸濁させた後、固体をろ取り、通気乾燥することにより、淡赤色粉末として表題化合物 (12.3 mg, 33.0 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.71 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 496 [M+H]<sup>+</sup>.

【0418】

実施例 82 N- (4-フルオロフェニル) -N' - [2-フルオロ-4- (2- { [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] マロナミド

N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド (20 mg) のテトラヒドロフラン (1.6 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.014 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0126 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、4- (1-ピロリジニル) ピペリジン (31 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル:メタノール = 20 : 1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をヘキサン (3 mL), ジエチルエーテル (1 mL) に懸濁させた後、ろ取り、淡黄色粉末として表題化合物 (5.0 mg, 17 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.79 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.46 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.03 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.02 (1H, s), 10.11 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 579 [M+H]<sup>+</sup>.

【0419】

実施例 83 N- (4- {2- [3- (3-ジエチルアミノプロピル) -3-メチルウレイド] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.025 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.022 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液に、氷水浴冷却下に N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (54.3 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢

酸エチル)で精製した。粗精製画分を濃縮し、残渣をさらにLC-MSにて精製した後、目的物画分を濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下に濃縮し、残渣を減圧乾燥することにより淡褐色粉末として表題化合物 (4.1 mg, 8.2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (6H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.70 (2H, m), 2.35-2.70 (6H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.58 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=2.6, 11.4$ ), 7.39 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.2, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, m), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.09 (1H, s), 10.25 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0420】

実施例 84 N-[4-[2-(3,3-ジメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (35 mg) のテトラヒドロフラン (2.8 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0245 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0221 mL) を滴下し、30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (1.4 mL) 懸濁液にジメチルアミン (0.175 mL, 2.0 Mテトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で5時間攪拌した。ジエチルアミン塩酸塩 (35.8 mg)、トリエチルアミン (0.2 mL) を追加し、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を 1 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) に付した。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮して得られた固体をエタノール (0.5 mL) - ジエチルエーテル (2.5 mL) に懸濁させた後、ろ取りし、通気乾燥することにより、淡赤色固体として表題化合物 (12.4 mg, 30 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.89 (6H, s), 3.58 (2H, s), 6.61 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.92 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ) (neg): 468  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

#### 【0421】

実施例 85 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-(2-{[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) - N,N-ジメチルホルムアミド (0.090 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.042 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.0378 mL) を加え、20分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド (2.4 mL) 懸濁液に4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (93 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これをシリカゲルろ過 (FUJI Silysia NH) し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール (0.5 mL) を加えた後、酢酸エチル (1 mL) - ジエチルエーテル (5 mL) を加えて懸濁させ、固体をろ取りした。ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (62.4 mg, 71.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22-1.54 (2H, m), 1.66 (4H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.86 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.97

(2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.27 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 575 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0422】

実施例 86 N- {4- [2- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ]-2-メチルフェニル} -N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド  
N- [4- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル] -N'-(4-フルオロフェニル) マロナミド (60 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml)-N, N-ジメチルホルムアミド (0.090 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.042 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.038 mL) を加え、20 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣の N, N-ジメチルホルムアミド (2.4 mL) 懸濁液にジエチルアミン塩酸塩 (61 mg)、トリエチルアミン (0.106 mL) を加え、室温で 7 時間 20 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (50 ml) と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をエタノール (0.5 ml) で洗浄し、ジエチルエーテル (5 ml) に懸濁させた。固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (52.7 mg, 75 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.87 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 466 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0423】

実施例 87 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル) マロナミド  
ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (189 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (425 mg) を加え、50 °C で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させた。固体をろ取り、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (70 mg, 45 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.81 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.0, 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.3, 9.0 Hz), 8.09 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.65 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

## 【0424】

実施例 88 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-4-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル) マロナミド  
モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、室温にて N-(4-フルオロフェニル) マロニック アシド (180 mg), トリエチルアミン (0.5 mL), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (404 mg) を加え、50 °C で 5 時間



撈拌した。反応液を酢酸エチル (60 mL) と水 (60 mL) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去した後、析出した結晶を酢酸エチルに懸濁させ、ろ別した。ろ液を再度濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させた。固体をろ取し、ろ物をジエチルエーテルで洗浄し、通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (13 mg, 8.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s), 3.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.55 (4H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.17 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5.2, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.24 (1H, s), 9.64 (1H, s), 10.26 (1H, s).

#### 【0425】

実施例 89 N-(3-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (30.0mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (31.7mg)、トリエチルアミン (0.022ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (71mg) を加え、3 時間撈拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル: エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (15.0mg, 33.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.68 (2H, t,  $J=7$  Hz), 1.74 (2H, m), 1.96 (2H, t,  $J=11.6$  Hz), 2.23 (3H, s), 2.86 (5H, m), 3.49 (2H, m), 4.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 7.02 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.11 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24-7.36 (1H, m), 7.48-7.62 (3H, m), 7.68 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.89 (1H, brs), 9.42 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0426】

実施例 90 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド

3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (20mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、室温にて N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (22.3mg)、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (49.8mg) を加え、30 分間撈拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml)、水 (10ml)、飽和食塩水 (10ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: エタノール=9:1) により精製した。目的物画分を濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (2ml) -ヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (21.3mg, 70.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.68 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.99 (2H, t,  $J=12\text{Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.87 (5H, m), 3.48 (2H, s), 4.09 (1H, m), 6.58 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.87-9.12 (2H, m).  
ESI-MS ( $m/z$ ): 557  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 【0427】

実施例 9 1 N-(2-フルオロ-4-{2-[3-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

窒素雰囲気下、3-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア (40.5mg) -テトラヒドロフラン (20 mL) 溶液 (製造例 124) に N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) を加えた後、テトラヒドロフランを減圧下に留去した。濃縮された溶液に室温で N-(4-フルオロフェニル)マロニック アシド (42.6mg)、トリエチルアミン (0.030ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (95.5mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (30ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (15ml) で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15ml)、水 (15ml)、飽和食塩水 (15ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル:エタノール=95:5) により精製した。目的物画分を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル (1ml) とヘキサン (2ml) を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより表題化合物 (29.1mg, 48.8%) を淡緑黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.71 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.80-3.00 (5H, m), 3.55 (2H, m), 4.16 (1H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, brs), 7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, brs), 8.80 (1H, brs).

ESI-MS ( $m/z$ ): 553  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0428】

実施例 9 2 N-(2-フルオロ-4-{2-[(4-メチル-[1,4]ジアゼパネ-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0154 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.00833 mL) を滴下し、10分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、1-メチルホモピペラジン (0.0193 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた固体をヘキサン:ジエチルエーテル=1:1 (3.0 mL) に懸濁させた後、ろ取した。ろ物を通気乾燥することにより、淡黄色粉末として表題化合物 (10.2 mg, 42.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.45 (2H, m), 3.51 (4H, m), 3.58 (2H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, m), 7.17 (2H, dd,  $J=9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, dd,  $J=5.0, 9.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0429】

実施例 93 N-[2-フルオロ-4-(2-{3-メチル-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]ウレイド}ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (17.6 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.0154 mL) を加え、氷水浴冷却下にクロロギ酸フェニル (0.00833 mL) を滴下し、10 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣に N, N'-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、メチルー[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (67.1 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。メチルー[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (34.5 mg) を追加し、室温でさらに 3 時間攪拌した。さらにメチルー[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]アミン (34.5 mg) を追加し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) と水 (30 mL) で分配した。有機層を飽和食塩水 (30 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラム (FUJI Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製した。目的物画分を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (0.5 mL)、ヘキサン (2.5 mL) を加えて懸濁させた。固体が沈殿した後、上清を除去し、残った溶媒を減圧下に留去した。残渣を減圧乾燥することにより、無色粉末として表題化合物 (46.7 mg, 12.4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (2H, m), 2.11-2.60 (11H, m), 2.81 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.01 (1H, m), 7.17 (2H, dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=2.8, 7.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=4.8, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.47 (1H, brs), 10.10 (1H, s), 10.26 (1H, s).

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.78 (2H, m), 2.26-2.78 (11H, m), 2.89 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.2, 5.6$  Hz), 6.88 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.20 (1H, m), 9.07 (1H, s), 9.13 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 596  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0430】

以下に記載された実施例は、実施例 1 ~ 93 に記載された方法に準じて合成された。

【0431】

実施例 94 ピロリジン-1-カルボチオイック アシド {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル} アミド

2-フェニルアセチル クロリド (0.067 mL)、チオシアン酸カリウム (99.1 mg)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)チオカルボニルアミノ]ピリジン (99.6 mg) より表題化合物 (15.7 mg, 14.6%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (4H, m), 3.40-4.10 (6H, m), 6.62 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2$  Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.72 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.36 (2H, dd,  $J=9.2$  Hz), 8.55 (1H, m), 12.42 (1H, s).

【0432】

実施例 95 4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (0.2 mL)、チオシアン酸カリウム (292 mg)、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (166 mg) より、表題化合物 (88.8 mg, 35%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.18 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.43 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.74 (1H, s), 11.88 (1H, s), 12.36 (1H, s).



## 【0433】

実施例 96 4- {3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[ (モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-フェニルアセチル クロリド (125mg)、チオシアン酸カリウム (157mg)、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-[ (モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (56.2mg) より、表題化合物 (34.3mg, 41%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.30-3.40 (4H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

## 【0434】

実施例 97 4- {4-[3-(2-シクロプロピルアセチル)チオウレイド]-2-フルオロフェノキシ}-2-[ (ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-シクロプロピルアセティック アシド (114.2mg)、オキサリル クロリド (0.105ml)、チオシアン酸カリウム (222mg)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[ (ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (103mg) より、表題化合物 (61.9mg, 42%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.60 (2H, m), 1.02 (1H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.20-3.40 (4H, m), 6.61 (1H, dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.66 (1H, s).

## 【0435】

実施例 98 4- {4-[3-(3-エトキシプロピオニル)チオウレイド]フェノキシ}-2-[ (ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

3-エトキシプロピオニック アシド (50mg)、塩化チオニル (0.5ml)、チオシアン酸カリウム (81mg)、4-(4-アミノフェノキシ)-2-[ (ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (50mg) より、表題化合物 (10.2mg, 13%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.70-1.90 (4H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.20-3.70 (8H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.21 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.72-7.75 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 11.50 (1H, s), 12.51 (1H, s).

## 【0436】

実施例 99 ピペリジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

ピペリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (52 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (20 mg, 0.038 mmol, 25 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (4H, m), 1.54 (2H, m), 3.39 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0437】

実施例 100 アゼチジン-1-カルボン酸 {4-[3-クロロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

アゼチジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド (48 mg, 0.15 mmol)、0.1 M フェニルアセチルイソチオシアネート アセトニトリル溶液 (7.5 ml, 0.75 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (27 mg, 0.054 mmol, 36 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.13 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.95 (4H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 7.27 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.13 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.38 (1H, s).

## 【0438】

実施例 101 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(2-フルオロ-4-{3-[(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレイド}フェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-[(4-フルオロフェニル)アセチル]チオウレア(100 mg)、クロロギ酸フェニル(0.0454 ml)、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン(0.151 ml)より、無色粉末として表題化合物(0.8 mg, 0.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, m), 3.07 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 7.05 (2H, dd, J=8.4, 8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 7.35 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J=2.2, 11.4 Hz), 8.41 (1H, brs), 8.74 (1H, s), 12.04 (1H, brs), 12.46 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 571 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0439】

実施例 102 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)アミド

t-ブチル 4-(4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(38.8 mg, 0.062 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.50 ml)からピペリジン-4-カルボン酸 (4-{2-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)アセチルチオウレイド]フェノキシ}ピリジン-2-イル)アミド粗生成物を得た(ESI-MS (m/z): 526)。この粗生成物、37%ホルマリン水溶液(0.0231 ml)、酢酸(0.0142 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(26.3 mg)より、無色粉末として表題化合物(1.1 mg, 3.29%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.83 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.76 (3H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.18 (2H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.2, 12.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.76 (1H, s), 11.81 (1H, s), 12.47 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 540 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0440】

実施例 103 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(66 mg)より、淡褐色固体として表題化合物(7.0 mg, 6.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.57 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.14 (1H, m), 9.27 (1H, m), 11.74 (1H, s), 12.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z)(neg.): 504 [M-H]<sup>-</sup>.

## 【0441】

実施例 104 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

2-フェニルアセチル クロリド(0.038 ml)、チオシアン酸カリウム(58 mg)、ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル]アミド(62 mg)より、無色粉末として表題化合物(18 mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.36 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.70 (1H, brs), 11.73 (1H, s), 12.04 (1H, s).

#### 【0442】

実施例 105 4-{3-クロロ-4-[3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド]フェノキシ}-2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン(471mg)、トリエチルアミン(0.384ml)、シクロプロパンカルボン酸(0.22ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1216mg)より、4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)ピリジン粗生成物(63mg)を得た。この粗生成物(63mg)、2-フェニルアセチルクロリド(97mg)、チオシアン酸カリウム(122mg)より、表題化合物(30.6mg, 2工程6.4%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.99 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 10.91 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.40 (1H, s).

#### 【0443】

実施例 106 4-{2-フルオロ-4-[3-(2-シクロプロピルアセチル)ウレイド]フェノキシ}-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン

2-シクロプロピルアセトアミド(124mg)、オキサリルクロリド(0.109ml)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン(79mg)より表題化合物(8.5mg, 7.7%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.17-0.21 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m), 1.03 (1H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.29 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.30-7.48 (3H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.70 (1H, s), 10.70-10.74 (2H, m).

#### 【0444】

実施例 107 4-(2-フルオロ-4-{3-[2-(4-フルオロフェニル)アセチル]ウレイド}フェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン

2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド(153.2mg)、オキサリルクロリド(0.110 ml)、4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(メチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン(107mg)より、表題化合物(9.8mg, 5.6%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.75 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 6.91 (1H, s), 7.15-7.41 (6H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.82 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.15 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.03 (1H, s).

#### 【0445】

実施例 108 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア(100 mg, 0.266 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート 0.5 Mヘキサン溶液(3.4 ml, 製造例1)より、無色粉末として表題化合物(27.1 mg, 19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.35-2.4



6 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.2  
7-7.41 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.  
11 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.05 (1H, s).  
ESI-MS (m/z) : 537 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0446】

実施例 109 1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 {4-[2-フルオロ-4-(  
3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
t-ブチル 4-{4-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノ  
キシ]ピリジン-2-イルカルバモイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg, 0  
.101 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.50 ml) からピペリジン-4-カルボン酸 {4-[  
2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル  
}アミド粗生成物を得た。(ESI-MS (m/z) : 492)。この粗生成物、37%ホルマリン水  
溶液 (0.0376 ml, 0.505 mmol)、酢酸 (0.0231 ml, 0.404 mmol)、トリアセトキシ水素化  
ホウ素ナトリウム (42.8 mg, 0.202 mmol) より、無色粉末として表題化合物 (51.1 mg,  
22.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.49-1.61 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.80 (2H, m),  
2.13 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.25-7.42  
(7H, m), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.78 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.51 (1  
H, s), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 506 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0447】

実施例 110 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニル  
アセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリジン-  
2-イル]アミド (100 mg, 0.32 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (2.0 ml, 1.0  
mmol, 0.5 Mヘキサン溶液、製造例 1) より、無色粉末として表題化合物 (6.8 mg, 4.5 %  
) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.22 (3H, s), 3.34 (4H, m), 3.75  
(2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.07 (1H,  
d, J=2.4 Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4 Hz),  
8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.64 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.04 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 474 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0448】

実施例 111 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニル  
アセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
モルホリン-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-  
2-イル]アミド (80 mg, 0.24 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘ  
キサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (10.5 mg, 8.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.73  
(2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.35 (6H, m  
, 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.50 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.21 (1H, s), 1  
0.49 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS (m/z) : 512 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0449】

実施例 112 ピロリジン-1-カルボン酸 {4-[2-メチル-4-(3-フェニル  
アセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド  
ピロリジン-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-  
2-イル]アミド (80 mg, 0.256 mmol)、フェニルアセチルイソシアネート (0.5 Mヘ  
キサン溶液) (2.0 ml) より、無色粉末として表題化合物 (11.3 mg, 9.32 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.74

(2H, s), 6.49 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.38 (6H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.96 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 496 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 【0450】

実施例 113 N-(4-フルオロベンジル)-N'-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)オキザラミド

4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリジン (100mg)、トリエチルアミン (0.132ml)、N-(4-フルオロベンジル)オキサリックアシド (187mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (419mg)より表題化合物 (74.4mg, 48%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.38 (2H, d, J=6.0Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.70 (1H, s), 9.63 (1H, t, J=6.0Hz), 11.03 (1H, s).

#### 【0451】

実施例 114 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-(2,2-ジメチルプロピオニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)マロナミド (20.0mg)、トリエチルアミン (0.020ml)、塩化ピバロイル (0.009ml)より表題化合物 (3.7mg, 15%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.29 (9H, s), 3.57 (2H, s), 6.63 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=2.4Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, t, J=8.8Hz), 8.69 (1H, brs), 8.90 (1H, brs).

#### 【0452】

実施例 115 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{2-[(2-ジメチルアセチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)マロナミド

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)マロナミド (50mg)、トリエチルアミン (0.088ml)、N,N-ジメチルグリシン (65mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (278mg)より表題化合物 (8.6mg, 14%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.37 (6H, s), 3.06 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.55 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=5.6Hz), 8.29 (1H, t, J=8.8Hz), 8.57 (1H, brs), 8.79 (1H, brs), 9.69 (1H, brs).

#### 【0453】

実施例 116 (4-{3-フルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)アセチルアミノ]フェノキシ}ピリジン-2-イル)カルバミックアシドメチルエステル

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)マロナミド (11.3mg)、トリエチルアミン (0.016ml)、クロロギ酸メチル (0.0044ml)より表題化合物 (5.0mg, 39%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.59 (2H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, m), 7.00-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, m), 10.11 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.29 (1H, s).

## 【0454】

実施例 117 N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (76.3 mg)、トリエチルアミン (0.0539 ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (171 mg)より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.31-2.60 (6H, m), 2.79 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 10.21 (1H, brs), 10.26 (1H, s), 10.50 (1H, s).

## 【0455】

実施例 118 N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-イル]ウレア (50 mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (78.7 mg)、トリエチルアミン (0.2 ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (176 mg)より、淡黄色粉末として表題化合物 (31 mg, 42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.53 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.43 (4H, q, J=6.8 Hz), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.63 (2H, dd, J=5.0, 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.4, 13.0 Hz), 8.01 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=5.8 Hz), 9.10 (1H, s), 10.26 (1H, s), 10.51 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 555 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0456】

実施例 119 N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}-2-メチルフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg)、トリエチルアミン (0.042 ml)、クロロギ酸フェニル (0.038 ml)、N,N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (93.1 mg)より、無色粉末として表題化合物 (7.4 mg, 8.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.36 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.31 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4, 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J=9.2, 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, dd, J=5.2, 9.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.64 (1H, s), 10.02 (1H, brs), 10.27 (1H, s).

ESI-MS (m/z): 565 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0457】

実施例 120 N-[4-(2-アセトアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド (60 mg)、トリエチルアミン (0.027 ml)、塩化アセチ



ル (0.053 ml) より、無色結晶として表題化合物 (33.7 mg, 51 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (2H, dd,  $J=8.6$ , 8.6 Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.62-7.66 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.65 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.53 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 459  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### 【0458】

実施例 121  $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})-\text{N}'-(3\text{-メチル}-4\text{-}\{2\text{-}[(\text{モルホリン}-4\text{-カルボニル})\text{アミノ}] \text{ピリジン}-4\text{-イルオキシ}\}\text{フェニル})\text{マロナミド}$   
モルホリン}-4-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (50 mg)、 $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロニック アシド}$  (90 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (202 mg) より、無色粉末として表題化合物 (14 mg, 18 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.53 (4H, m), 6.51 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.16 (2H, dd,  $J=9.0$ , 9.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 9.20 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0459】

実施例 122  $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})-\text{N}'-(3\text{-メチル}-4\text{-}\{2\text{-}[(\text{ピロリジン}-1\text{-カルボニル})\text{アミノ}] \text{ピリジン}-4\text{-イルオキシ}\}\text{フェニル})\text{マロナミド}$   
ピロリジン}-1-カルボン酸 [4-(4-アミノ-2-メチルフェノキシ)ピリジン-2-イル] アミド (50 mg)、 $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロニック アシド}$  (95 mg)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (212 mg) より、無色粉末として表題化合物 (27 mg, 34 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (4H, m), 2.08 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 8.8 Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J=2.4$ , 8.8 Hz), 7.60-7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.61 (1H, s), 10.23 (2H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0460】

実施例 123  $\text{N}-(4\text{-}\{2\text{-}[3\text{-}(3\text{-ジエチルアミノエチル})\text{ウレイド}] \text{ピリジン}-4\text{-イルオキシ}\}-2\text{-クロロフェニル})-\text{N}'-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロナミド}$

1-[4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレア (95.9mg)、 $\text{N}-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロニック アシド}$  (150mg)、トリエチルアミン (0.106ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (337mg) より表題化合物 (79.7mg, 56.3%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00 (6H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.49-2.52 (6H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 7.63 (2H, dd,  $J=5$ , 7Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=6.0$ Hz), 8.20 (1H, m), 9.24 (1H, brs), 10.05 (1H, s), 10.30 (1H, s).

#### 【0461】

実施例 124  $\text{N}-(2\text{-クロロ}-4\text{-}\{2\text{-}[3\text{-}(3\text{-モルホリン}-4\text{-イルプロピル})\text{ウレイド}] \text{ピリジン}-4\text{-イルオキシ}\}\text{フェニル})-\text{N}'-(4\text{-フルオロフェニル})\text{マロナミド}$

1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- (3-メロリン-4-イルプロピル) ウレア (100mg)、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (146mg)、トリエチルアミン (0.103ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (328mg) より表題化合物 (90.1mg, 62.4%) を白色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.22-2.40 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55-7.70 (2H, m), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.13 (1H, s), 10.05 (1H, brs), 10.30 (1H, brs).

## 【0462】

実施例 125 N- [2-クロロ-4- (2- {3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] ウレイド} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド

1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- [3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル] ウレア (100mg)、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (151mg)、トリエチルアミン (0.107ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (79.7mg, 55.8%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.58 (2H, m), 2.18 (3H, m), 2.22-2.48 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.01 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0Hz), 9.12 (1H, s), 10.06 (1H, m), 10.30 (1H, brs).

## 【0463】

実施例 126 N- [2-クロロ-4- (2- {3- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] ウレイド} ピリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) マロナミド

1- [4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) ピリジン-2-イル] -3- (3-ジエチルアミノプロピル) ウレア (100mg)、N- (4-フルオロフェニル) マロニック アシド (151mg)、トリエチルアミン (0.107ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (339mg) より表題化合物 (70.9mg, 48.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, m), 1.55 (2H, m), 2.46 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.23 (3H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2, 5.6Hz), 6.92 (1H, m), 7.15-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60-7.65 (2H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.07 (2H, m), 9.14 (1H, s), 10.06 (1H, brs), 10.31 (1H, brs).

## 【0464】

実施例 127 N- (3-フルオロ-4- {2- [ (ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N'- (ピリジン-2-イル) マロナミド  
 N- (3-フルオロ-4- {2- [ (ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロニック アシド (70.0mg)、2-アミノピリジン (16.4mg)、トリエチルアミン (0.0363ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (16.0mg) より表題化合物 (11.9mg, 14.3%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.31 (4H, m), 3.61 (2H, m), 6.60 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (2H, m), 8.10 (2H, m), 8.33 (1H, m), 8.70 (1H, s), 10.49 (1H, s), 10.68 (1H, s).

## 【0465】

実施例 128 N- (3-フルオロ-4- {2- [ (ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N'- (チオフェン-2-イル) マロナミド

ド  
N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (70.0mg)、チオフエン-2-イルアミン (69.4mg)、トリエチルアミン (0.097ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (77.0mg)より表題化合物 (50.1mg, 59.5%)を白色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 3.52 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, dd, J=1.2, 3.6Hz), 6.86 (1H, dd, J=3.6, 5.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=1.2, 5.6Hz), 7.19 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 13.2Hz), 8.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.70 (1H, s), 10.54 (1H, brs), 11.40 (1H, brs).

## 【0466】

実施例 129 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-メチル-N'-フェニルマロナミド  
N-(3-フルオロ-4-{2-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)マロニックアシド (70.0mg)、メチルフェニルアミン (0.04283ml)、トリエチルアミン (0.0243ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (77.0mg)より表題化合物 (45.4mg, 53.1%)を白色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.95 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.44 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 7.12 (2H, t, J=8.4Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12Hz), 8.03 (1H, d, J=6.0Hz), 10.39 (1H, brs).

## 【0467】

実施例 130 N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
N-{4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}マロニックアシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミン (0.014ml)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (42.2mg)より表題化合物 (33.2mg, 74.0%)を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

## 【0468】

実施例 131 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{6-[(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン(50mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (93.5mg)、トリエチルアミン (0.066ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (210mg)より表題化合物 (68.0mg, 86.7%)を淡褐色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, m), 3.32-3.48 (4H, m), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, t, J=9Hz), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (2H, dd, J=5.9Hz), 7.77 (1H, m), 8.39 (1H, s), 9.39 (1H, brs), 10.26 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

## 【0469】

実施例 132 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(3-フルオロ-4-{6-[(ピロリジン-1-カルボニル)アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ}フェニル)マロナミド



4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-[(ピロリジン-1-イル)カルボニルアミノ]ピリミジン (50mg)、N-(2,4-ジフルオロフェニル)マロニックアシド (102mg)、トリエチルアミン (0.066ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (210mg)より表題化合物 (74.3mg, 91.4%)を淡褐色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.41 (4H, brs), 3.58 (2H, s), 7.08 (1H, m), 7.34 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.93 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

## 【0470】

実施例 133 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-[6-(3,3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル]マロナミド  
 1-[4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-2-イル]-3-ジメチルウレア (30mg)、N-(2,4-ジフルオロフェニル)マロニックアシド (66.5mg)、トリエチルアミン (0.043ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (137mg)より表題化合物 (5.4mg, 10.7%)を淡黄色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.94 (6H, s), 3.58 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.42 (4H, m), 7.76 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.40 (1H, m), 9.57 (1H, brs), 10.04 (1H, brs), 10.47 (1H, brs).

## 【0471】

実施例 134 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-(6-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド  
 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (30mg)、トリエチルアミン (0.021ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (66mg)より表題化合物 (31.0mg, 71.4%)を淡黄色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.60 (2H, m), 1.80 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.02 (2H, m), 7.05 (2H, t, J=8.8Hz), 7.16 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2, 12Hz), 8.34 (1H, m), 8.76 (1H, brs), 9.20 (1H, brs).

## 【0472】

実施例 135 N-(4-[6-[(1,4')ビピペリジニル-1'-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
 [1,4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリックアシド [6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミド (43mg)、10%パラジウム炭素 (21mg)より[1,4']ビピペリジニル-1'-カルボキシリックアシド [6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]アミドを粗生成物として得た。これと、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (38mg)、トリエチルアミン (0.027ml)、(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)[トリ(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (85mg)より表題化合物 (28.8mg, 50.2%)を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.89 (2H, m), 1.26 (2H, m), 1.38-1.78 (5H, m), 1.90 (2H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 4.14 (2H, m), 7.05 (2H, t, J=8.4Hz), 7.17 (1H, t, J=8.4Hz), 7.23 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, m), 8.34 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

ESI-MS (m/z) : 594 [M+H]<sup>+</sup>.

【0473】

実施例 136 N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (31mg)、トリエチルアミン (0.016ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (69mg) より表題化合物 (22.6mg, 51.3%) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.56 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6.96-7.10 (4H, m), 7.33 (1H, m), 7.44-7.66 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 8.98-9.18 (2H, m).

【0474】

実施例 137 N-(4-{2-[([1, 4']ビピペリジニル-1'-カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ]ピリジン (30mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (30mg)、トリエチルアミン (0.021ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (67mg) より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.35-1.75 (5H, m), 1.85 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.44-3.54 (2H, m), 4.09 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.94-7.10 (4H, m), 7.30 (1H, m), 7.45-7.64 (5H, m), 8.04 (1H, d, J=6.0Hz), 9.01 (2H, brs).

【0475】

実施例 138 N-(4-{2-[3-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-メチルウレイド]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド

[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]カルバミックアシド フェニルエステル (60mg)、N, N-ジエチル-N'-メチルプロパン-1, 3-ジアミン (98.6mg) より 3-[4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物 (69mg) を 10% パラジウム炭素 (72mg) を用いて接触水素添加反応を行い、3-[4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-2-イル]-1-(3-ジエチルアミノプロピル)-1-メチルウレアを粗生成物として得た。この化合物 (63.5mg)、N-(4-フルオロフェニル)マロニックアシド (67mg)、トリエチルアミン (0.048ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (151mg) より表題化合物 (37.9mg, 86.9%) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (6H, t, J=7.2Hz), 1.78 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.60-2.73 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.48 (2H, brs), 6.55 (1H, m), 6.98 (2H, t, J=9.2Hz), 7.04 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.46-7.62 (4H, m), 7.71 (1H, dd, J=3.2, 5.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 9.21 (2H, brs).

【0476】

実施例 139 N-{4-[6-(3, 3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロナミド  
 N-{4-[6-(3, 3-ジメチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ]-3-フルオロフェニル}マロニックアシド (36.0mg)、4-フルオロフェニルアミン (0.014ml)

)、トリエチルアミン (0.013ml)、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) [トリ (ジメチルアミノ)] ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (42.2mg) より表題化合物 (33.2mg, 74.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, brs), 7.46-7.56 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 8.82 (1H, brs), 9.25 (1H, brs).

【0477】

実施例 140 1- {4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} ピリジン-2-イル} -3-ジエチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.60 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s), 11.90 (1H, s), 12.37 (1H, s).

【0478】

実施例 141 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [ (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.32 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, m), 3.49-3.54 (4H, m), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99-7.07 (2H, m), 7.20-7.60 (7H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.41 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 561 [M+Na]<sup>+</sup>

【0479】

実施例 142 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [ (1-メチルピペリジン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.50-1.90 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.48 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6Hz), 10.54 (1H, s), 11.90 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

【0480】

実施例 143 4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- (エトキシカルボニルアミノ) ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.84 (2H, s), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.28-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=5.6Hz), 10.23 (1H, s), 11.91 (1H, s), 12.39 (1H, s).

【0481】

実施例 144 4- {3-メトキシ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [ (ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.75 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.95 (1H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.35 (1H, s).

【0482】

実施例 145 4- {3-メトキシ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェノキシ} -2- [ (モルホリン-4-イル) カルボニルアミノ] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.40-3.50 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.77 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=2.4Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.23 (1H, brs), 7.30-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.36 (1H, d, J=8.8Hz).

【0483】



実施例 146 4- {4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレイド] フェニル} ア  
ミノ-6- [ (ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリミジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 3.00-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.65 (1H, s), 10.31 (1H, s).

【0484】

実施例 147 2- [ (ジメチルアミノ) カルボニルアミノ] -4- {2-フルオロ-3-  
- [2- (tert-ブチル) アセチルチオ] ウレイドフェノキシ} ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (9H, s), 2.38 (2H, s), 2.90 (6H, s), 6.61 (1H, dd, J=2.4, 6.0Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=6.0Hz), 8.94 (1H, s), 11.47 (1H, s), 12.72 (1H, s).

【0485】

実施例 148 1- {4- [3-クロロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フ  
エノキシ] ピリジン-2-イル} -3- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] ウレ  
ア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.59 (2H, m), 2.27-2.36 (6H, m), 3.16 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.09 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

【0486】

実施例 149 1- {4- [3-クロロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フ  
エノキシ] ピリジン-2-イル} -3- [3- (1-メチルピペラジン-4-イル) プロ  
ピル] ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.29 (10H, m), 3.14 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.01 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.16 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 596 [M+H]<sup>+</sup>.

【0487】

実施例 150 1- {4- [3-クロロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フ  
エノキシ] ピリジン-2-イル} -3- (3-ジエチルアミノプロピル) ウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (2H, m), 2.44 (6H, m), 3.15 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.09 (3H, m), 9.19 (1H, s), 11.91 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

ESI-MS (m/z): 569 [M+H]<sup>+</sup>.

【0488】

実施例 151 3- [4- (4- {3- [2- (4-フルオロフェニル) アセチル] チオ  
ウレイド} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -1, 1-ジメチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.00 (6H, s), 3.71 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 5.6Hz), 7.03 (2H, m), 7.06-7.24 (5H, m), 7.32 (2H, m), 7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz).

【0489】

実施例 152 1- (4- {3-クロロ-4- [3- (2-フェニルアセチル) チオウレ  
イド] フェノキシ} ピリジン-2-イル) -3-エチルウレア

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.82 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.99 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, brs), 8.00-8.10 (2H, m), 9.13 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.38 (1H, s).

## 【0490】

実施例 153 モルホリン-4-カルボン酸 {4-[3-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}アミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.4$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 8.01 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 9.23 (1H, s), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 512  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 【0491】

実施例 154 1-(3-ジエチルアミノプロピル)-3-{4-[2-メチル-4-(3-フェニルアセチルウレイド)フェノキシ]ピリジン-2-イル}ウレア

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.53 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.38 (2H, m), 2.43 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.13 (2H, m), 3.73 (2H, s), 6.44 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.78 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.11 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 10.50 (1H, s), 10.97 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0492】

実施例 155 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-ジフルオロマロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.94 (6H, s), 6.90 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.20 (1H, m), 11.05 (1H, s), 11.14 (1H, s).

ESI Mass: 488  $[\text{M}+1]^+$

## 【0493】

実施例 156 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)オキサラミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.91 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.01 (6H, s), 3.65 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.54 (1H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.59 (1H, br), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, m), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.34 (1H, brs).

## 【0494】

実施例 157 N-(3-フルオロ-4-{2-[(ジメチルアミノ)カルボニルアミノ]ピリジン-4-イルオキシ}フェニル)-N'-(3-フェニルプロピル)オキサラミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.96 (2H, quint,  $J=7.2$  Hz), 2.71 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.01 (6H, s), 3.42 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.10-7.40 (8H, m), 7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 12.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 9.32 (1H, s).

## 【0495】

実施例 158 N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-4-イルオキシ}-2-トリフルオロメチルフェニル)マロナミド

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.88 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.49 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.43 (2H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.81 (1H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS ( $m/z$ ): 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 568  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 【0496】

実施例 159 N-{4-[2-(シクロプロピルカルボニルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)マロ

## ナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.78 (4H, m), 1.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.16 (2H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 10.03 (1H, s), 10.27 (1H, s), 10.90 (1H, s).  
ESI-MS (m/z): 517 [M+H]<sup>+</sup>, 539 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 【0497】

実施例 160 N- {2-クロロ-4- [2- (3-シクロプロピルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ] フェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.42 (2H, m), 0.61-0.64 (2H, m), 2.53-2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, m), 7.14-7.20 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61-7.64 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=9.2Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 9.03 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.30 (1H, s).

## 【0498】

実施例 161 N- (2-クロロ-4- {2- [ (1-メチルピペリジン-4-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.62 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.76 (2H, m), 3.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.13-7.23 (3H, m), 7.43 (1H, t, J=2.4Hz), 7.55-7.72 (3H, m), 7.96 (1H, t, J=9.2Hz), 8.15 (1H, d, J=5.6Hz), 9.71 (1H, d, J=12Hz), 10.32 (1H, brs), 10.52 (1H, s).

## 【0499】

実施例 162 N-シクロプロピル-N' - (3-フルオロ-4- {2- [ (ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリジン-4-イルオキシ} フェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.65 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.4, 13Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, d, J=4.0Hz), 8.69 (1H, s), 10.41 (1H, brs).

## 【0500】

実施例 163 N- {4- [6- (3, 3-ジメチルウレイド) ピリミジン-4-イルオキシ] -3-フルオロフェニル} -N' -メチル-N' -フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.06 (6H, s), 3.22 (2H, s), 3.35 (3H, s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J=2.4, 12.0Hz), 8.35 (1H, m), 10.40 (1H, brs).

## 【0501】

実施例 164 N- (3-フルオロ-4- {6- [ (ピロリジン-1-カルボニル) アミノ] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) -N' -メチル-N' -フェニルマロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.83 (4H, brs), 3.21 (5H, brs), 3.25-3.55 (4H, m), 7.10-7.55 (8H, m), 7.68 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 10.19 (1H, brs).

## 【0502】

実施例 165 N- (4-フルオロフェニル) -N' - (4- {2- [ (ピロリジン-1-イル) カルボニルアミノ] ピリジン-4-イルアミノ} フェニル) マロナミド

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.47 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.70 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz), 8.16 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.23 (1H, s).

## 【0503】

実施例 166 1- {6- [2-フルオロ-4- (3-フェニルアセチルチオウレイド) フェノキシ] ピリミジン-4-イル} -3- (1-メチルピペリジン-4-イル) ウレア



[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]カルバミックアシドフェニルエステル(190mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解させた後、4-アミノ-1-メチルピペリジン(176mg)-N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(30ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して、1-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(200mg)を粗精製物として得た。この粗精製物(200mg)をメタノール(5ml)-テトラヒドロフラン(5ml)に溶解させた後、窒素雰囲気下に10%パラジウム炭素(109mg)を加えた。系内を水素置換して一晩攪拌後、系内を窒素置換した。触媒をろ過後、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル(2.5ml)-ヘキサン(5.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(183mg)を粗精製物として得た。

窒素雰囲気下、2-フェニルアセチルクロリド(36.6mg)にチオシアン酸カリウム(53.8mg)とアセトニトリル(3ml)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、反応液に酢酸エチル(20ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え30分間攪拌した。この溶液を分配した後、分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去してフェニルアセチルイソチオシアネートを黄色油状物として得た。

- 1-[6-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イル]-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ウレア(50mg)をエタノール(1ml)に溶解させた後、D-10-カンファースルホン酸(64.6mg)を加え5分間攪拌した。ここにフェニルアセチルイソチオシアネート-トルエン(1.5ml)溶液を加え4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和食塩水(20ml)にて順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Fuji Silysia NH, 溶出液; 酢酸エチル)により精製後、目的物画分を濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル(0.5ml)-ヘキサン(2.0ml)を加えて懸濁させた。固体をろ取し、通気乾燥することにより、表題化合物(13.5mg, 18.1%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.62 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (1H, m), 6.27 (1H, s), 7.20 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.52 (6H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4, 11.6\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.96 (1H, m), 12.47 (1H, s).

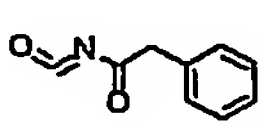
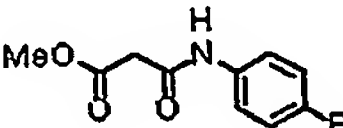
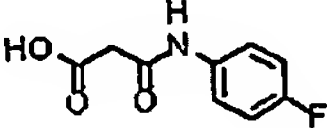
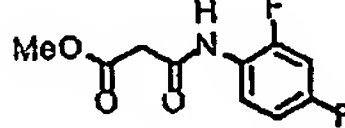
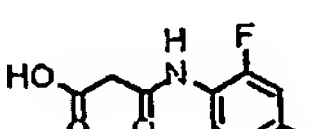
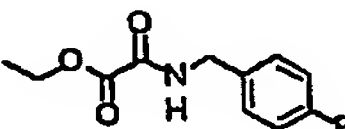
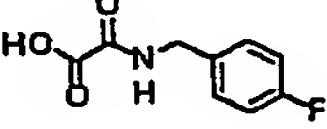
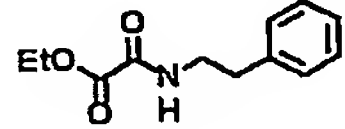
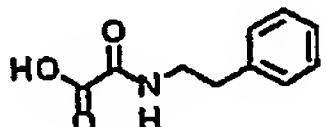
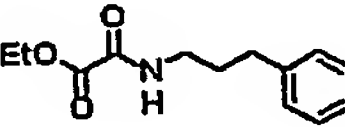
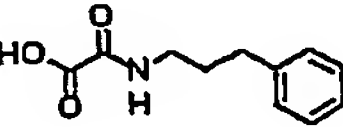
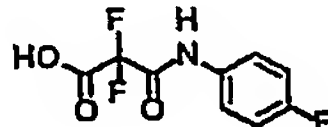
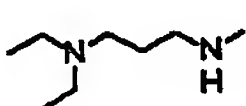
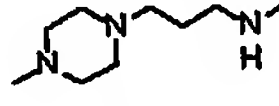
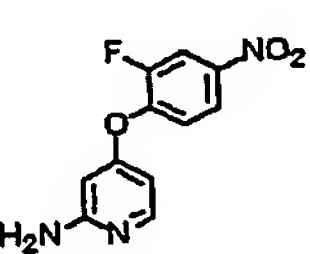
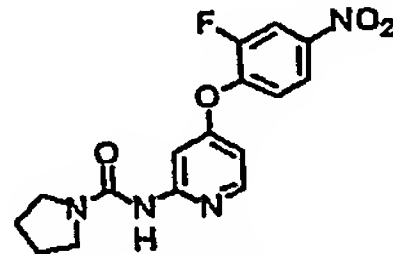
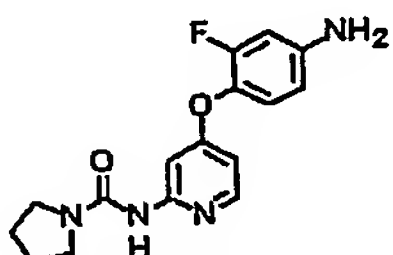
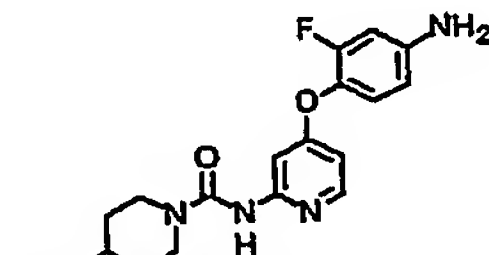
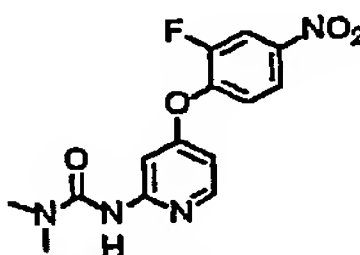
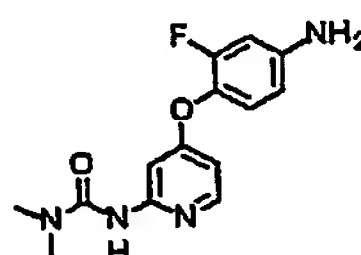
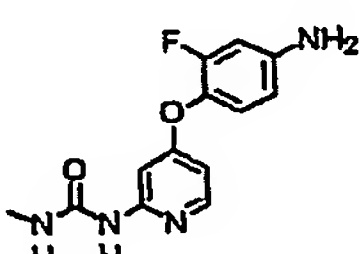
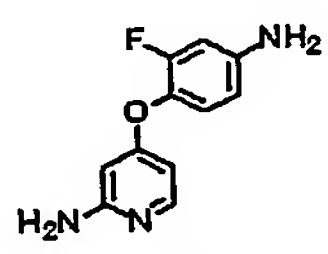
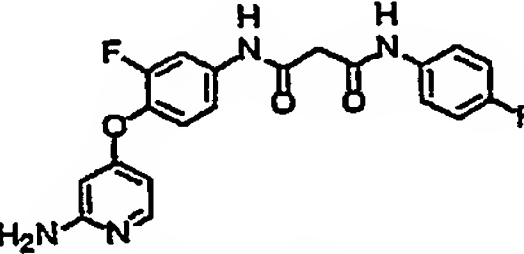
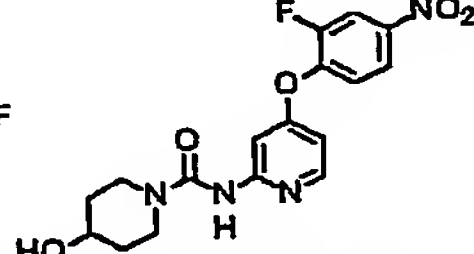
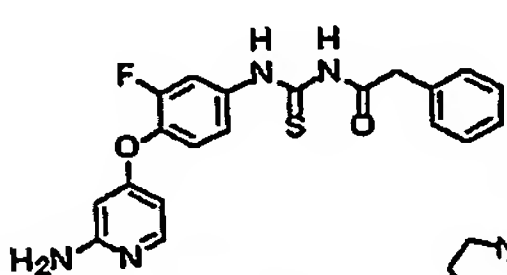
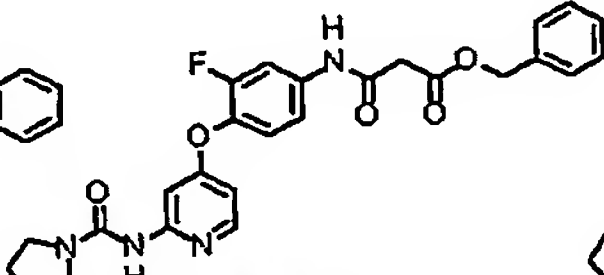
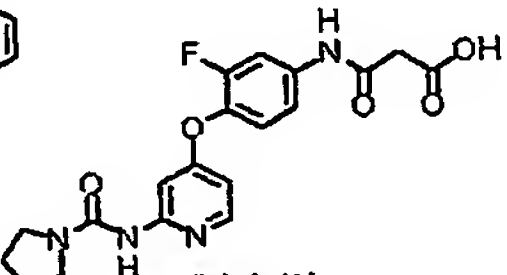
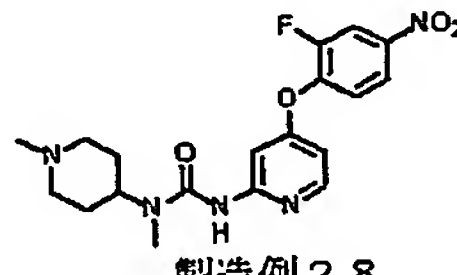
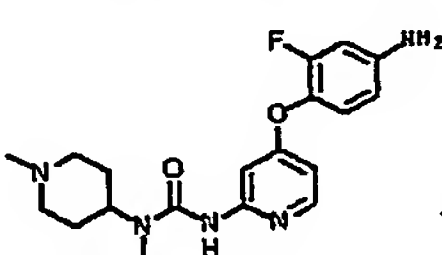
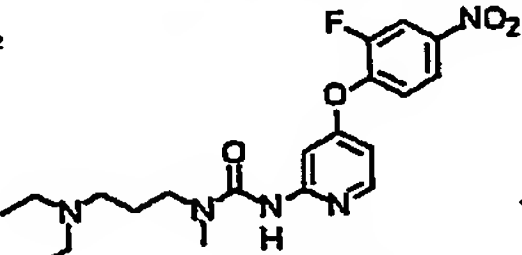
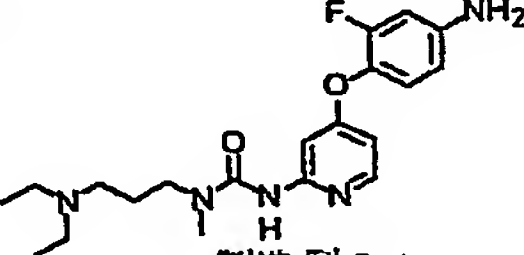
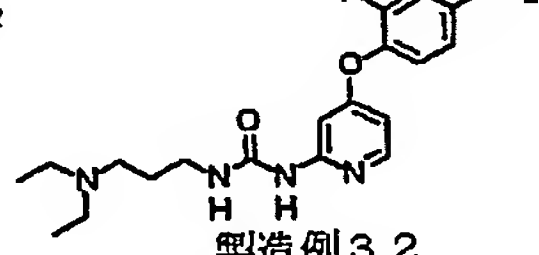
ESI-MS ( $m/z$ ): 538  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 【0504】

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を、以下の表8～表20に示す。

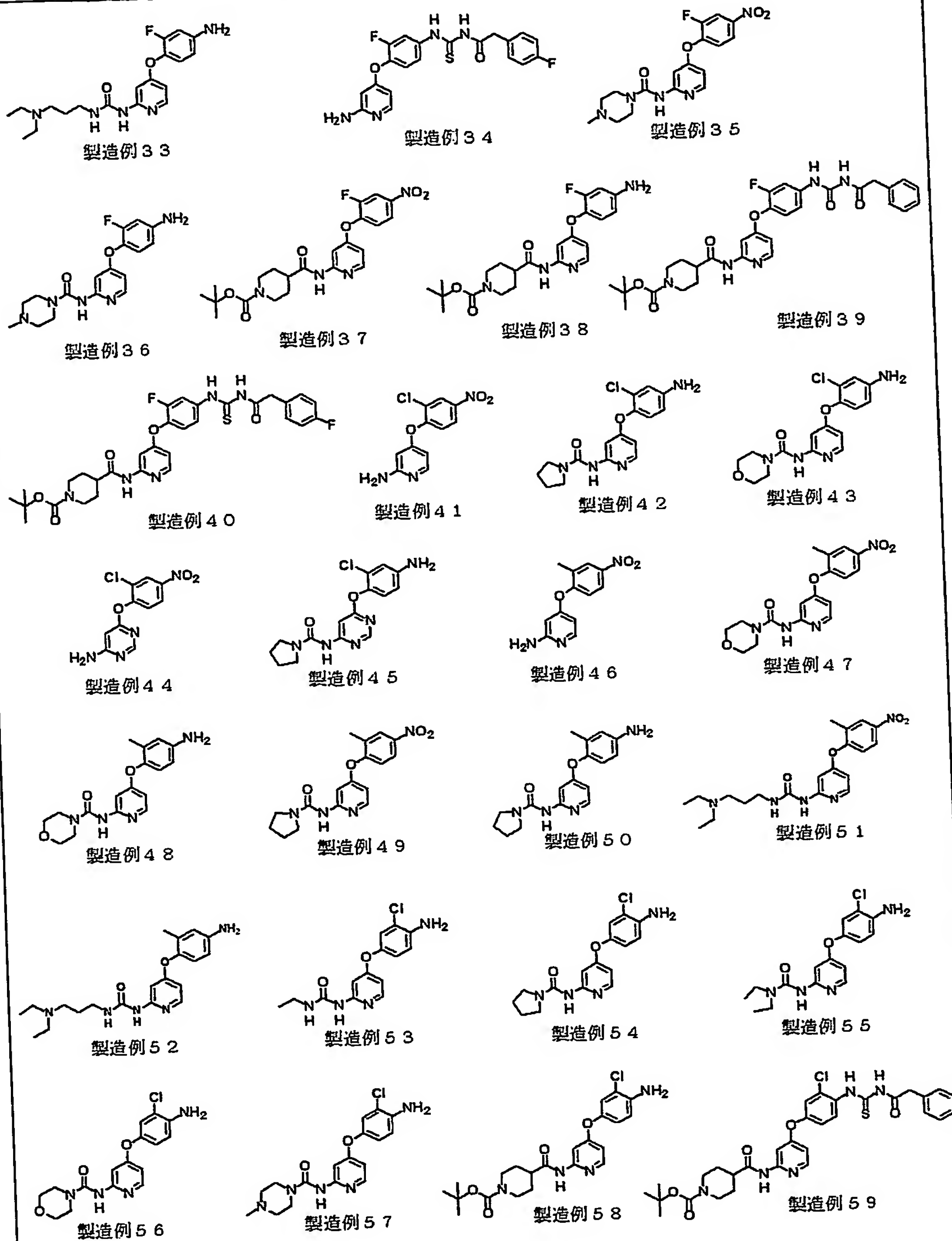
#### 【0505】

【表 8】

			
製造例 1	製造例 2	製造例 3	製造例 4
			
製造例 5	製造例 6	製造例 7	製造例 8
			
製造例 9	製造例 10	製造例 11	製造例 12
			
製造例 13	製造例 14	製造例 15	製造例 16
			
製造例 17	製造例 18	製造例 19	製造例 20
			
製造例 21	製造例 22	製造例 23	製造例 24
			
製造例 25	製造例 26	製造例 27	製造例 28
			
製造例 29	製造例 30	製造例 31	製造例 32

【0506】

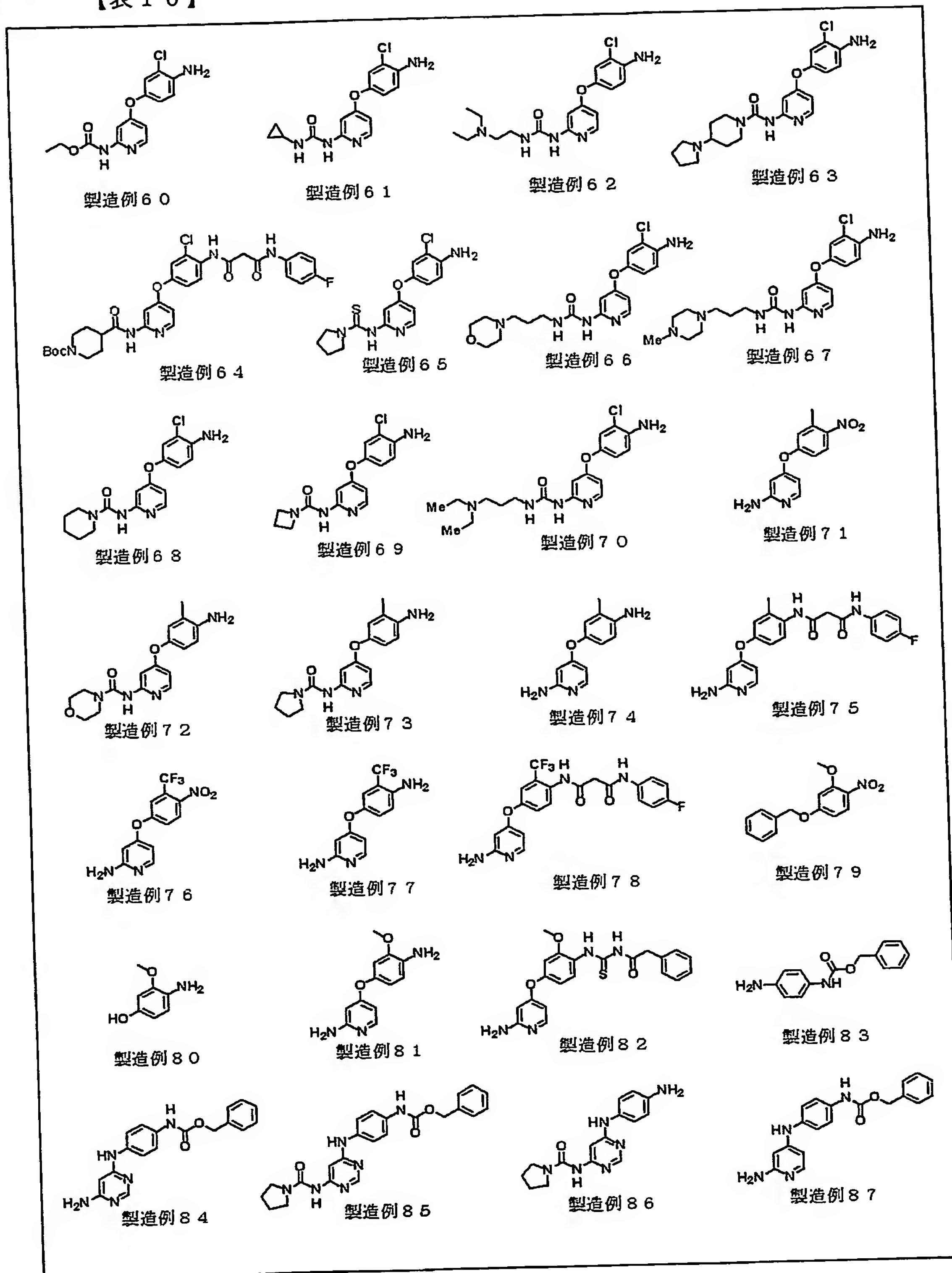
【表9】



【0507】

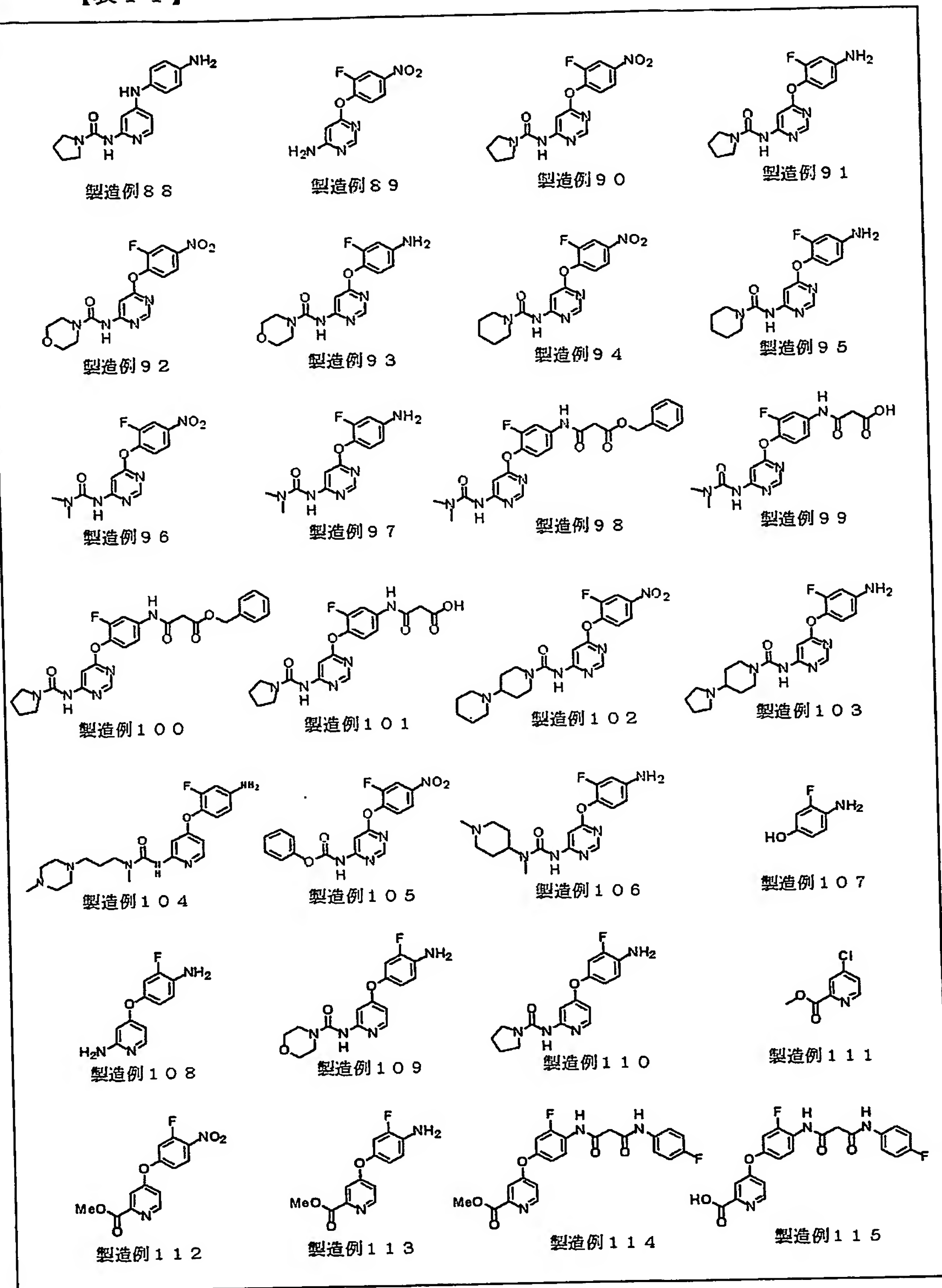


【表 10】



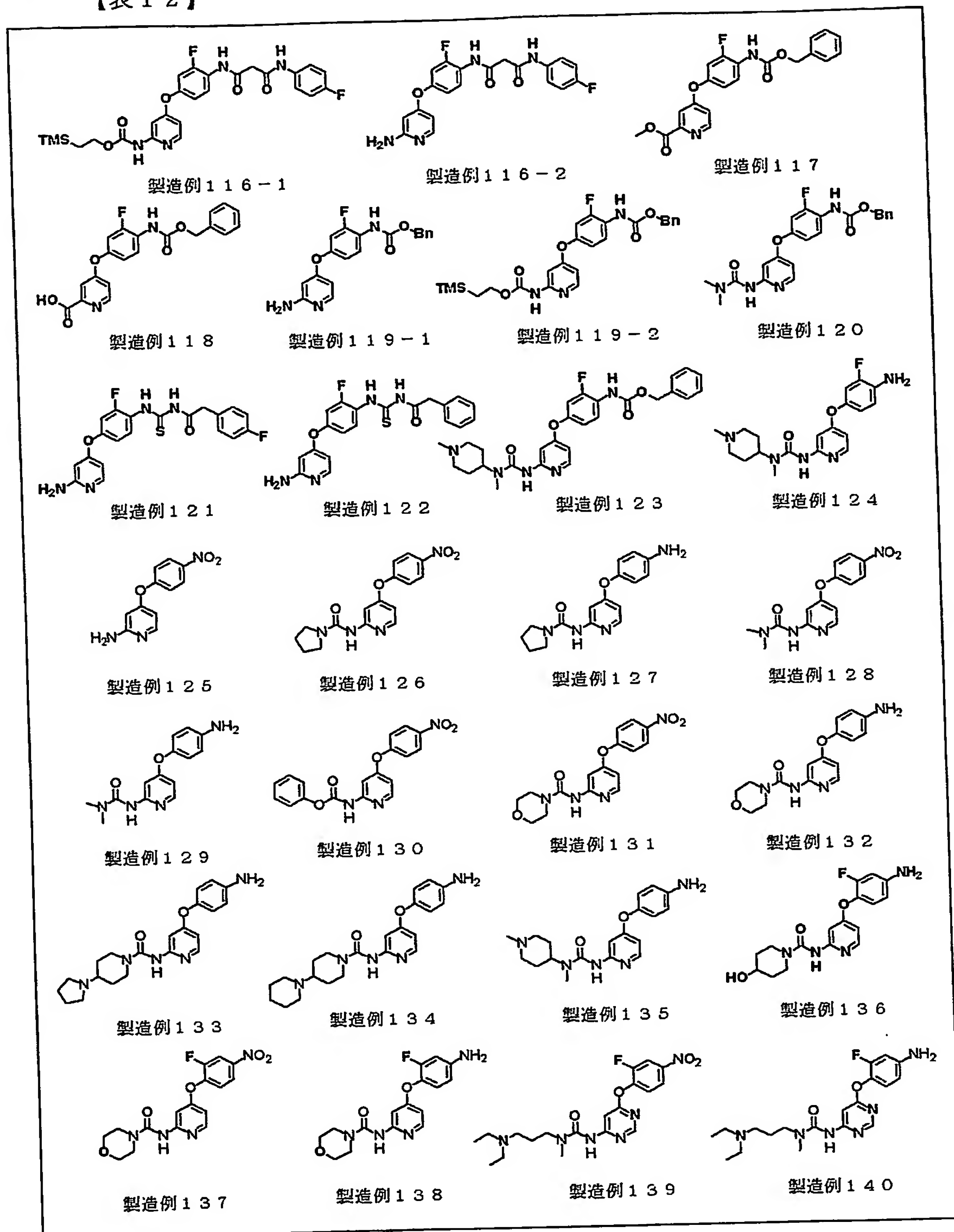
【0508】

【表11】



【0509】

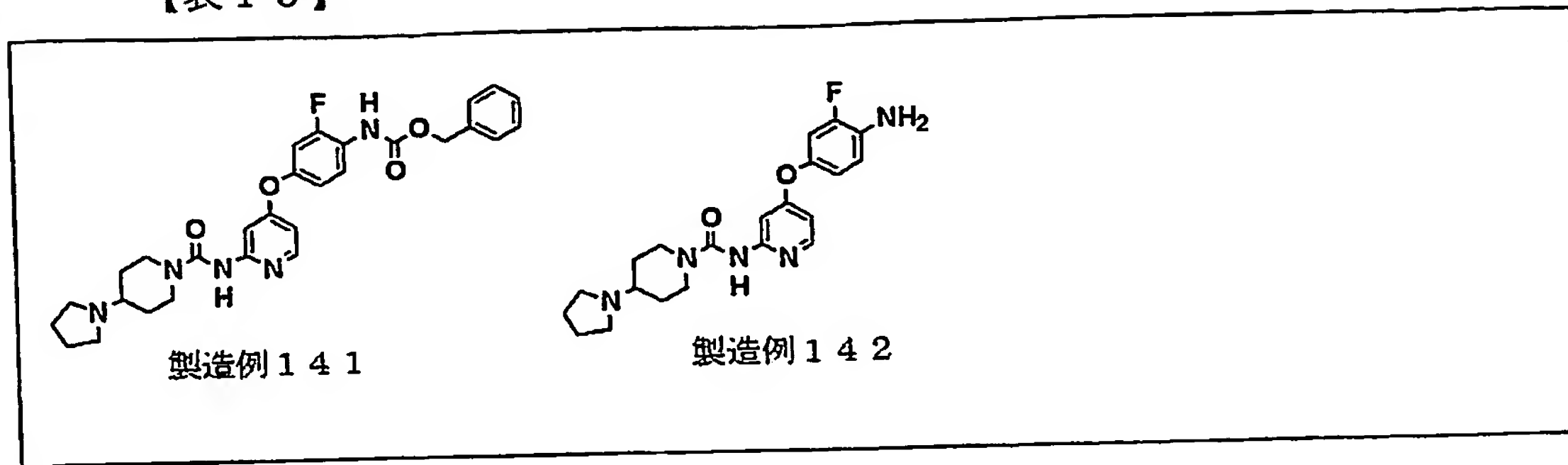
【表 12】



【0510】

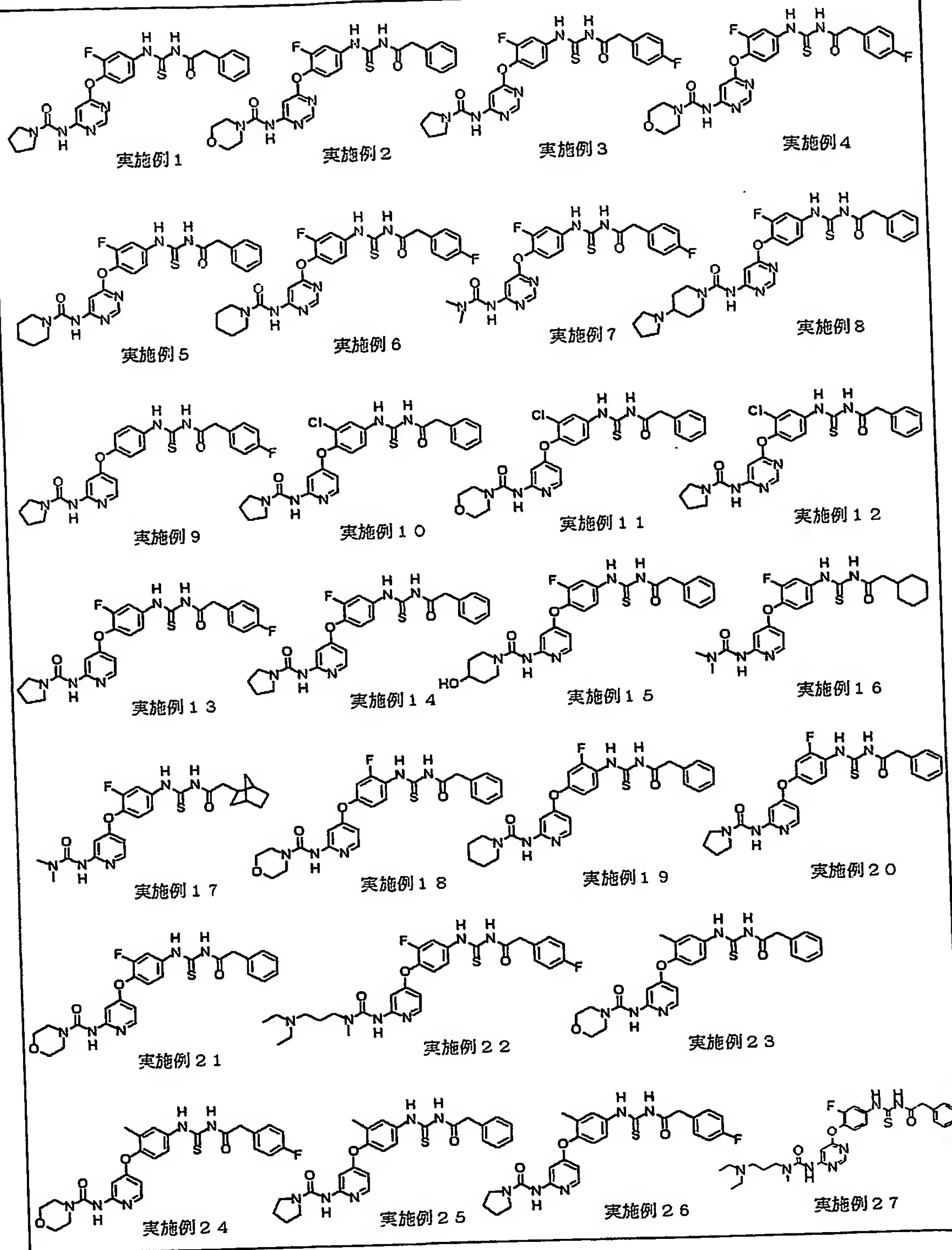


【表 13】



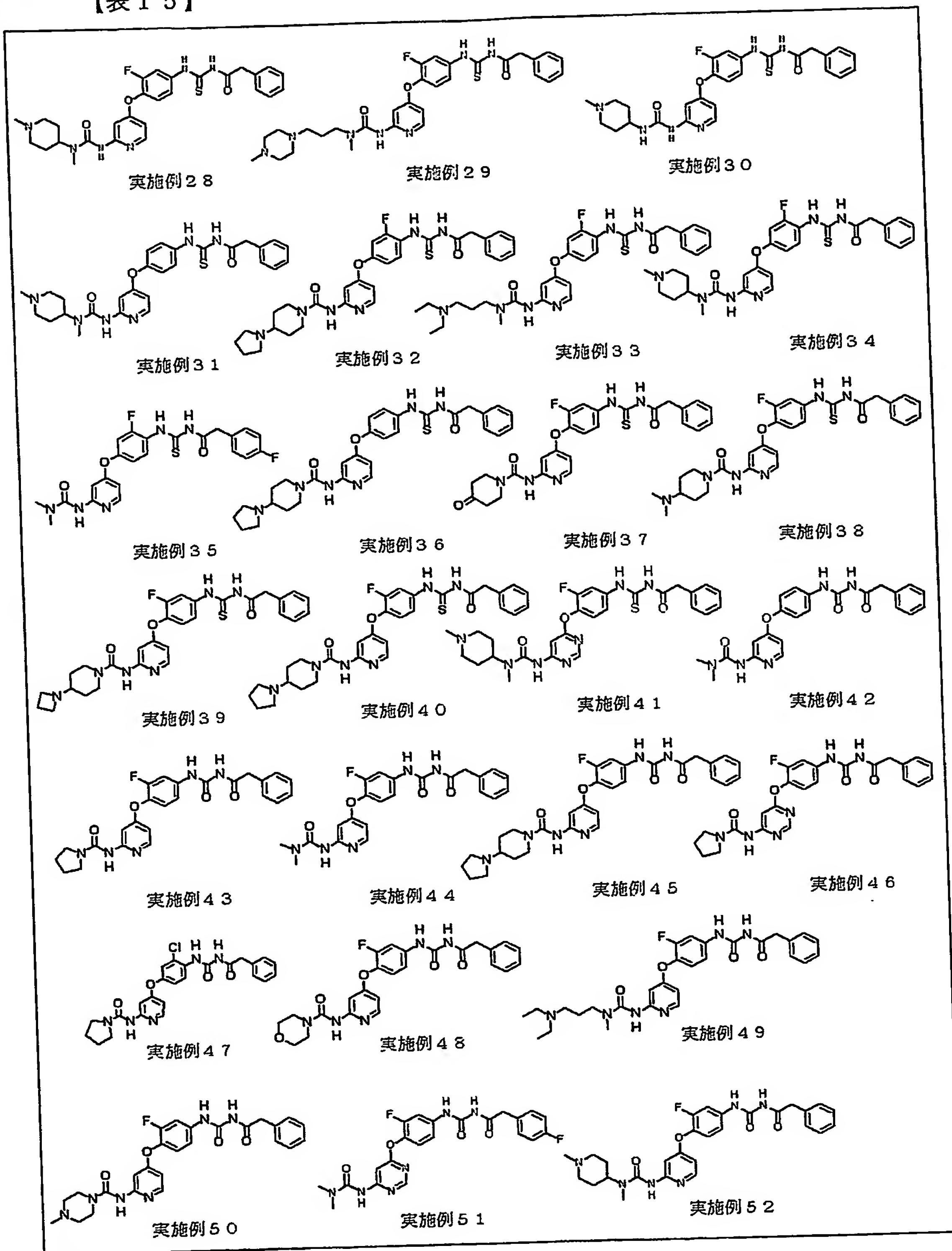
【0511】

【表 14】



**【 0 5 1 2 】**

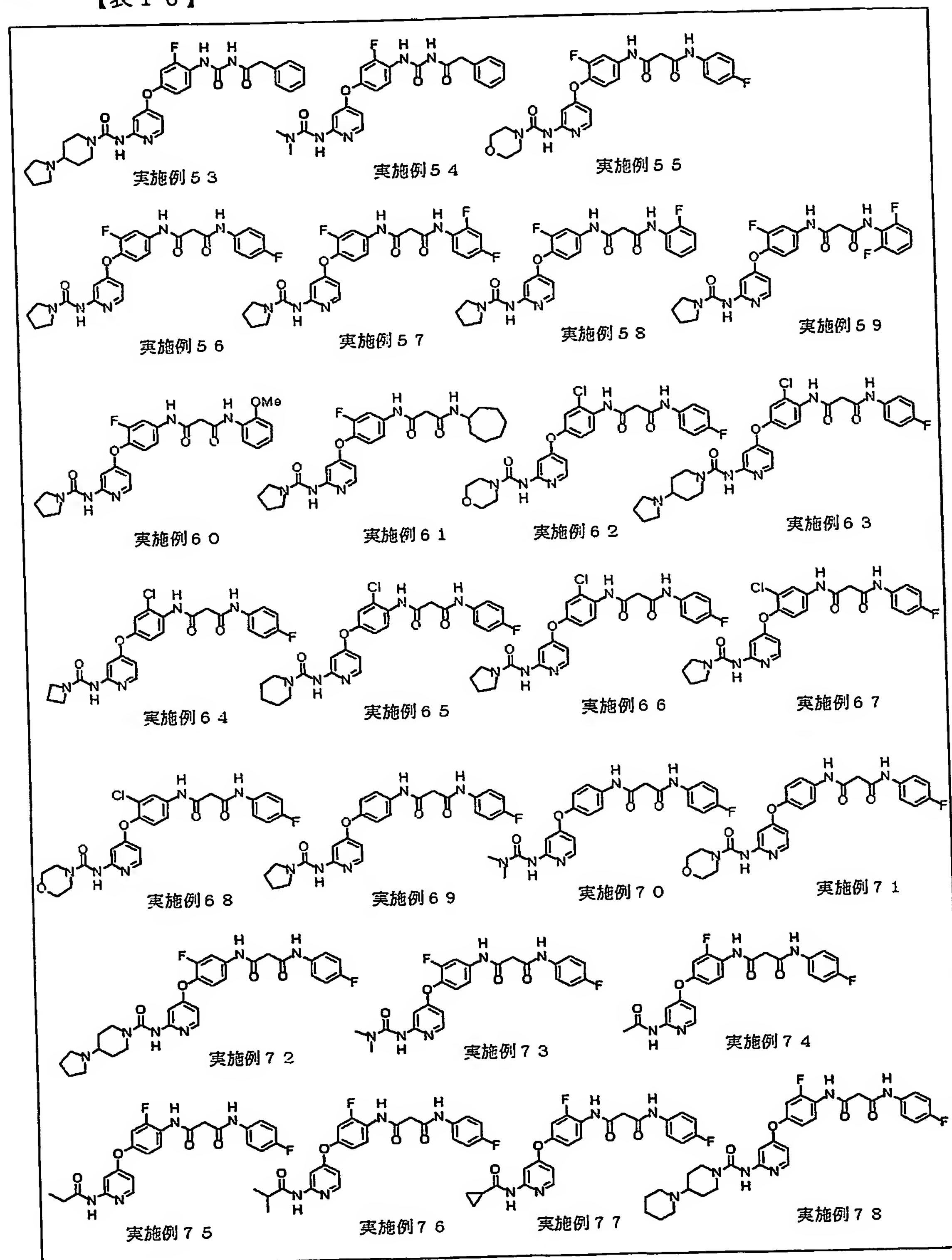
【表 15】



【0513】

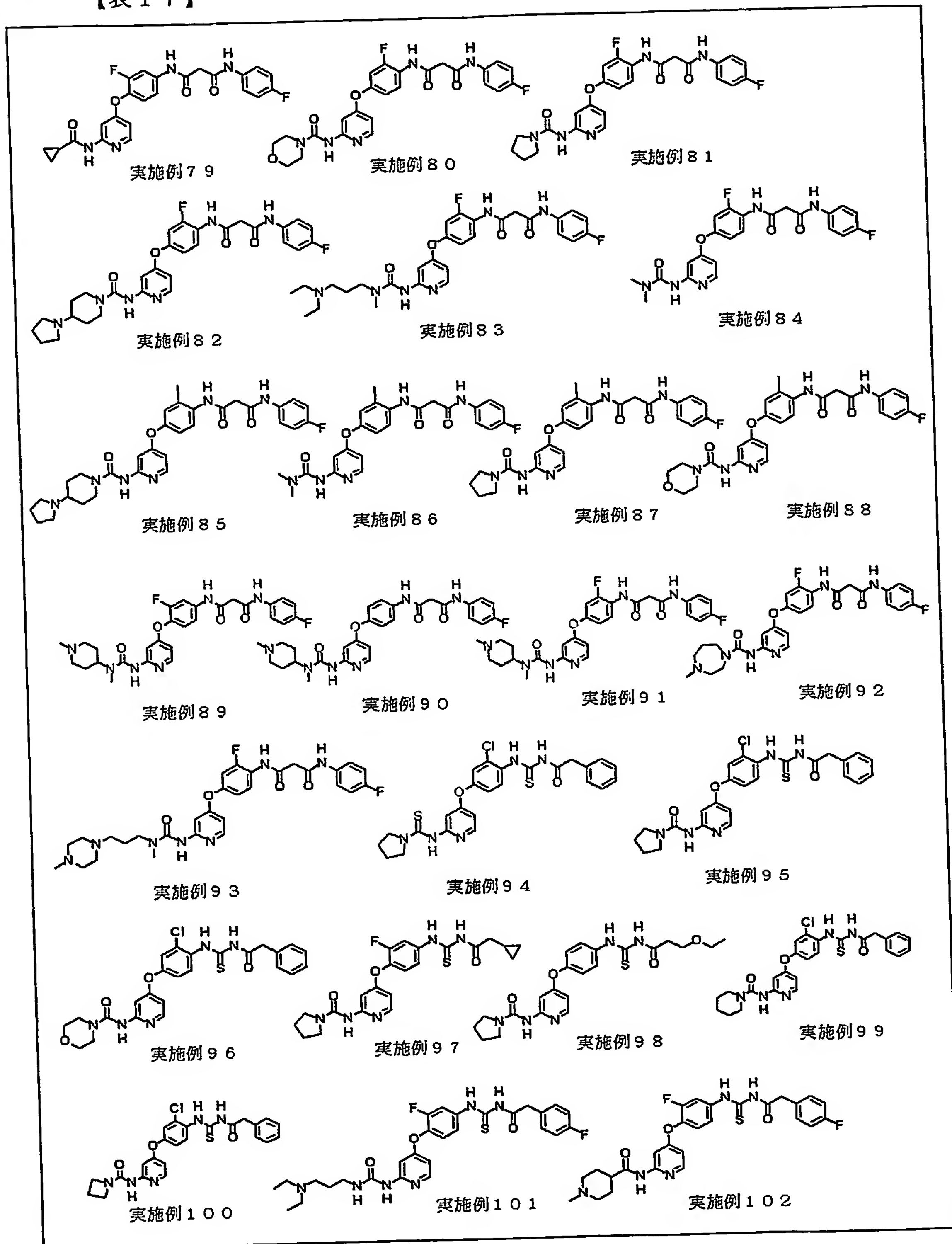


【表 16】



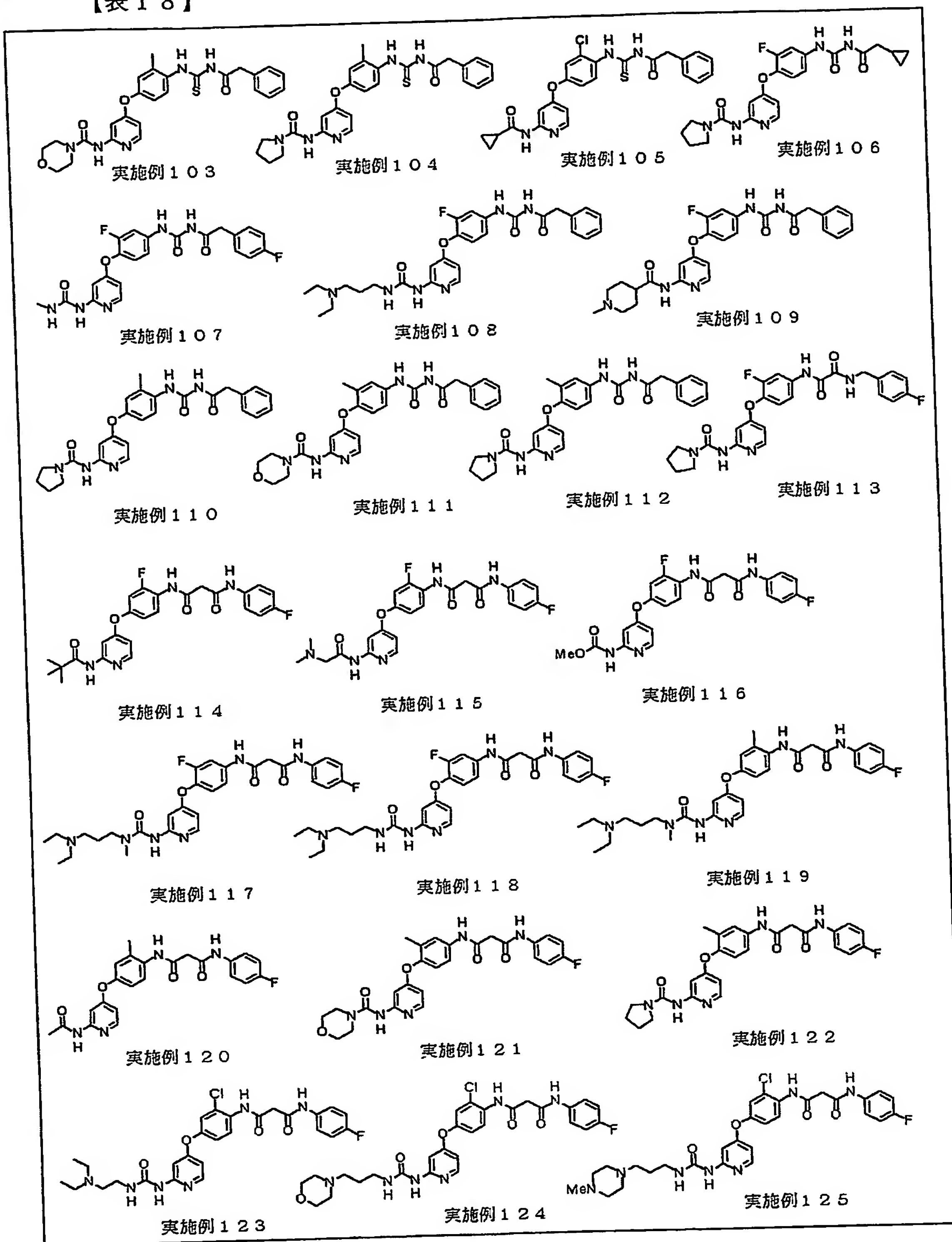
【0514】

【表 17】



【0515】

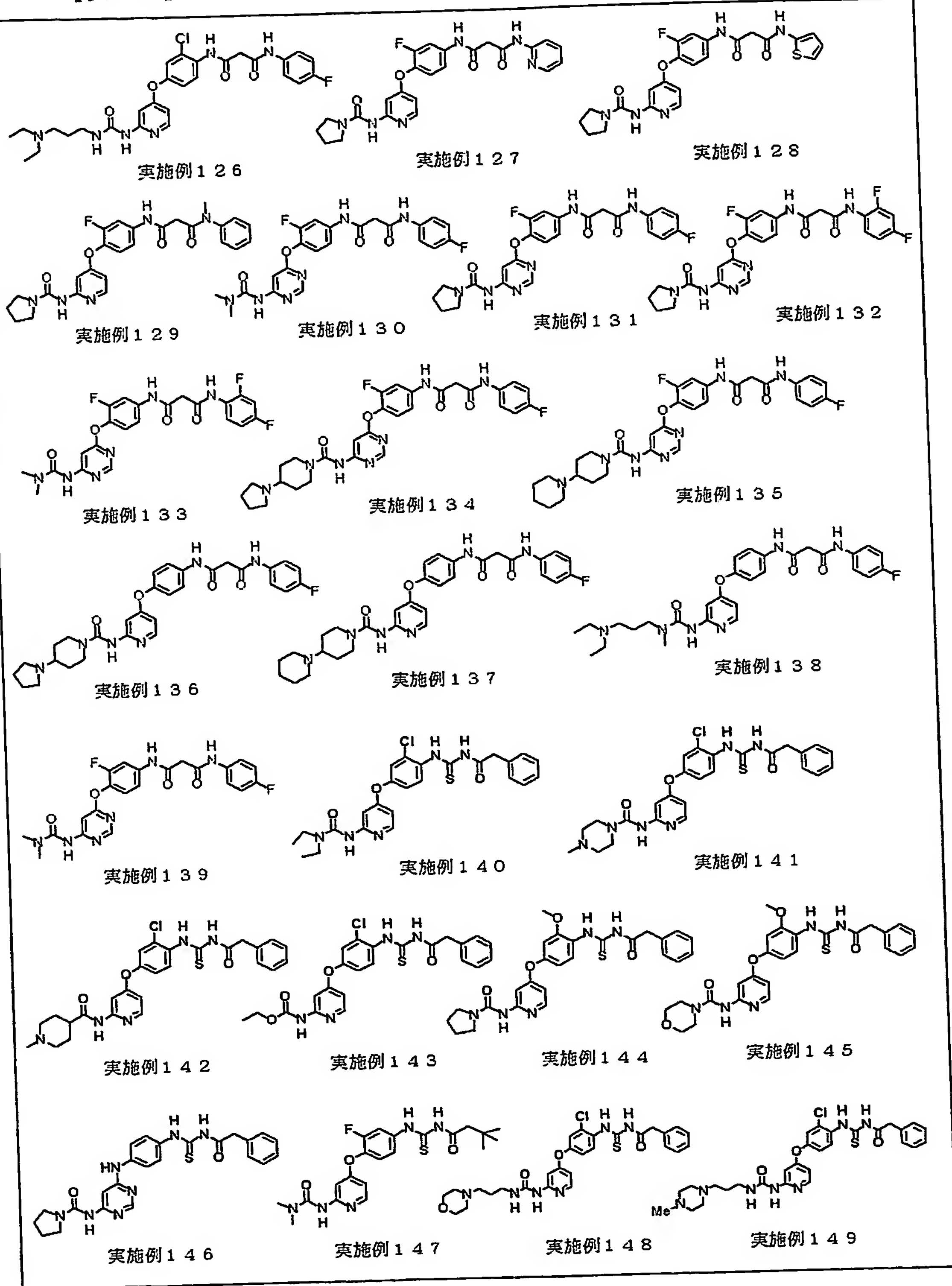
【表 18】



【0516】

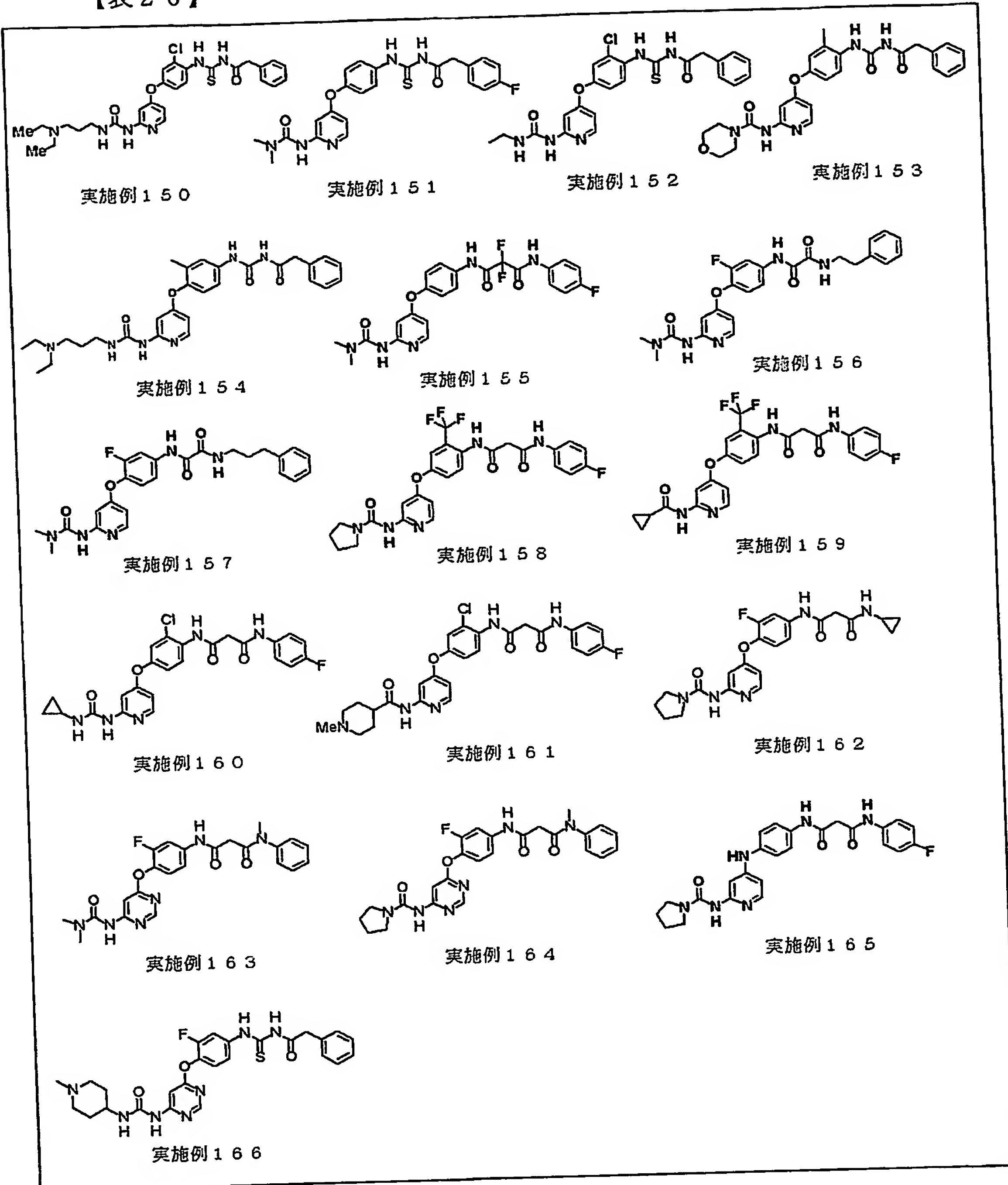


【表 19】



【0517】

【表 20】



## 【産業上の利用可能性】

## 【0518】

本発明に係る化合物は、優れたHGF R阻害作用を有し、膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍および卵巣癌など種々の腫瘍に対する抗腫瘍剤、血管新生阻害剤または癌転移抑制剤として有用である。

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Novel Pyridine Derivatives and Pyrimidine Derivatives

<130> EP04EE0201

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

ccggccgat ccaaaaagag aaagcaaatt aaa

33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

ttaattctgc agctatgatg tctcccagaa gga

33



## 【書類名】要約書

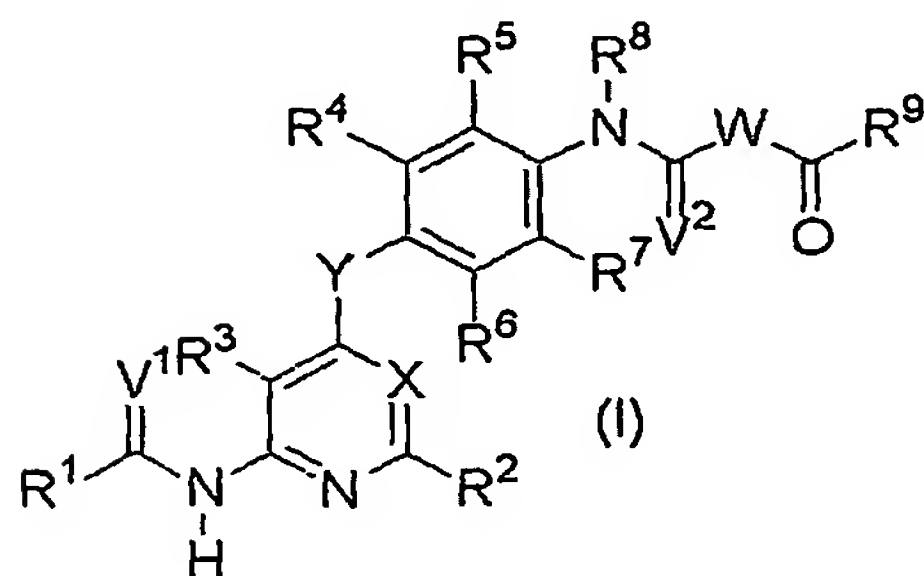
## 【要約】

【課題】 優れた肝細胞増殖因子受容体 (HGF R) 阻害作用を有し、かつ抗腫瘍作用、血管新生阻害作用または癌転移抑制作用を示す化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

## 【解決手段】

一般式

## 【化 1】



(式中、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する。 $R^2$  および  $R^3$  は、水素原子を意味する。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する。 $R^8$  は、水素原子などを意味する。 $R^9$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する。 $V^1$  は、酸素原子などを意味する。 $V^2$  は、酸素原子または硫黄原子を意味する。 $W$  は、式  $-CH_2-$  で表される基または式  $-NH-$  で表される基などを意味する。 $X$  は、式  $-CH=$  で表される基または窒素原子などを意味する。 $Y$  は、酸素原子などを意味する。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし

特願 2004-054451

出願人履歴情報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏名

エーザイ株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003701

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-054451  
Filing date: 27 February 2004 (27.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse